

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Rostás Róbert**

**Funkcionális vizsgálatok az amyotrophias lateralsclerosis  
prognózisának megítéléséhez**

**DEBRECENI EGYETEM**

**IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2024**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Funkcionális vizsgálatok az amyotrophias lateralsclerosis  
prognózisának megítéléséhez**

**Dr. Rostás Róbert**

**Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit**



**DEBRECENI EGYETEM**

**IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2024.**

Rövidítések jegyzéke .....	4
1. Bevezetés.....	6
2. Irodalmi áttekintés.....	8
2.1 Az ALS etiológiája.....	8
2.2 Az ALS patogenezeise.....	9
2.3 Az ALS klinikai jellemzői.....	12
2.4 Az ALS diagnózisa.....	13
2.4.1 Neurofiziológiai vizsgálatok.....	13
2.4.2. Kritérium rendszer.....	13
2.4.3. ENG-EMG.....	14
2.4.4. Blink reflex.....	17
2.4.5. SFEMG.....	18
2.4.6. Transzkraniális mágneses stimuláció.....	20
2.4.7. Képkotó vizsgálatok.....	21
2.4.8. Laboratóriumi vizsgálatok.....	23
2.5. Gyógyszeres kezelés és szupportív terápiák.....	23
3. Célkitűzések.....	27
4. Betegek és módszerek.....	28
4.1. Adatbázis.....	28
4.2. Neurofiziológiai vizsgálatok.....	28
4.3. Statisztika.....	31
5. Eredmények.....	32
5.1. A BR vizsgálat szerepe az ALS diagnosztikájában és a prognózis megítélésében.....	32
5.1.1.A BR vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői.....	32
5.1.2.A BR vizsgálat eredményei az ALS-ben és egyéb perifériás neurológiai kórképekben.....	33
5.2 Az SFEMG vizsgálat szerepe az ALS diagnosztikájában és a prognózis megítélésében.....	46
5.2.1. A SFEMG vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői.....	46
5.2.2. A SFEMG vizsgálat eredményei az ALS betegek különböző csoportjaiban.....	49
6. Megbeszélés.....	61
6.1 BR -el kapcsolatos vizsgálatok.....	62
6.2. SFEMG vizsgálatok.....	65
7. Új tudományos megállapítások.....	68
8. Összefoglalás.....	69
9. Summary.....	70
10. Irodalomjegyzék.....	70
11. Tárgyszavak.....	80
12. Köszönetnyilvánítás.....	81

13. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája.....	82
14. Függelék.....	84
14.1. ALSFRS-R pontozórendszer.....	84
14.2. Medical Research Council (MRC) izomerő pontozórendszer.....	86
14.3 ALS Diagnosztikai Kritériumok áttekintése.....	86

## Rövidítések jegyzéke

**ALS** Amyotrophias lateralsclerosis

**ALSFRS-R** Revideált amyotrophias lateralsclerosis funkcionális értékelő skála

**ANG** Angiogenin

**ATP** Adenozin trifoszfát

**BA** Bal alsóvégtag

**Bcl-2** B sejtes lymphoma 2 fehérje

**BF** Bal felsővégtag

**BR** Blink reflex

**C9orf72** 9-es kromoszóma nyitott leolvasási keret 72

**CIDP** Krónikus gyulladásos demyelinizáló polineuropathia

**ED** Musculus extensor digitorum

**EMG** Elektromiográfia

**ENG** Elektroneurográfia

**FA** Frakcionális anizotrópia

**fALS** Familiáris ALS

**FD** Rostsűrűség

**FUS** Sarcomában fúziót okozó protein

**JA** Jobb alsóvégtag

**JF** Jobb felsővégtag

**LICI** Hosszú időközű intracorticalis gátlást

**MD** Átlagos diffúzivitás

**MEP** Motoros kiváltott potenciálok

**MMN** Multifokális motoros neuropátia

**MPTP** Mitokondrium permeabilitási pórus

**MUAP** Motoros egység potenciálok

**NIV** Nem invazív lélegeztetés

**Rc** Kontralateralis R hullám

**Ri** Ipsilateralis R hullám

**RMT** Nyugalmi motoros küszöb

**ROS** Reaktív oxigéngyökök

**sALS** Sporadikus ALS

**SFEMG** Egyes rost elektromiográfia

**SICI** Rövid időközű intracorticalis gátlás

**SOD1** Szuperoxid dizmutáz 1

**TARDBP** Transzaktív válasz DNS-kötő protein

**TMS** Transzkraniális mágneses stimuláció

**TST** Hármás stimulációs technika

**VCP** Velozin tartalmú protein

## 1. Bevezetés

A motoneuron betegségek közé azokat a kórképeket soroljuk, amelyek a felső -, és alsó motoros neuronokat, valamint az általuk beidegzett vázizmokat érintik (1.ábra). Az *amyotrophias lateralsclerosis (ALS)* a leggyakoribb felnőttkori, jelenleg gyógyíthatatlan motoneuron betegség, amely a progresszív motoneuron degeneráció, illetve a következményes izomatrófia miatt a betegek ágyhoz kötöttségéhez, végül a légzőizmok bénulása révén halálához vezet [1]. Újabb eredmények alapján a vázizmok érintettsége mellett idővel a betegek közel felénél kognitív rendellenességek is megfigyelhetők, amelyért nem a hypoxia vagy a depresszió a felelős [2]. Az *ALS* sajátossága, hogy a kórlefolyás során, a mimikában, valamint a szemmozgatásban résztvevő izmok megkíméltek maradnak, emellett a vegetatív funkciók sem károsodnak érdemben, még a betegség későbbi fázisaiban sem. Az *ALS*-ben szenvedő betegek tudatállapota a kórkép progrediálása során szintén megtartott marad, a legtöbb beteg teljesen tudatában marad az állapotának és a fizikai funkciói romlásának [2, 3].

Az *ALS* incidenciája Európában átlagosan 2-3 eset 100 000 főre vetítve évente, míg a prevalencia 5-7/100 000 főre tehető. A betegség előfordulását tekintve regionális különbségek figyelhetők meg, az *ALS* világszerte leggyakrabban az óceániai térségben fordul elő, emellett Európában az észak-Európai régióban szintén magasabb incidenciával jelentkezik, mint Dél-Európában. A regionális különbségeket feltehetően a betegség kialakulásáért felelős multifaktoriális tényezők magyarázzák, bár ezek pontos szerepe még nem teljesen tisztázott [4,5].

Az *ALS* klinikai diagnózisához az alsó és felső motoros neuronok egyidejű, progresszív károsodását szükséges igazolni. A neurofiziológiai vizsgálatok elengedhetetlen az *ALS* átvizsgálási algoritmusában, különösen mert, a felső vagy - gyakrabban - az alsó motoneuron károsodás klinikai tünetei a betegek fizikális vizsgálata során rejtve maradhatnak [6]. Az elektroneurográfia (*ENG*) és az elektromiográfia (*EMG*), illetve a transzkraniális mágneses ingerléssel (*TMS*) nyert motoros kiváltott potenciálok (*MEP*) kulcsfontosságú szerepet játszanak a motoneuron betegségek átvizsgálásban. A módszerek nemcsak a feltételezett *ALS* betegséget képesek igazolni, de az egyéb, differenciál diagnosztikai szempontból releváns kórképek kizárásában is elengedtetetlenek [6-8]. A motoros neuronok integritásának vizsgálatára egyéb neurofiziológiai vizsgálatok is rendelkezésre állnak, többek között a *blink*

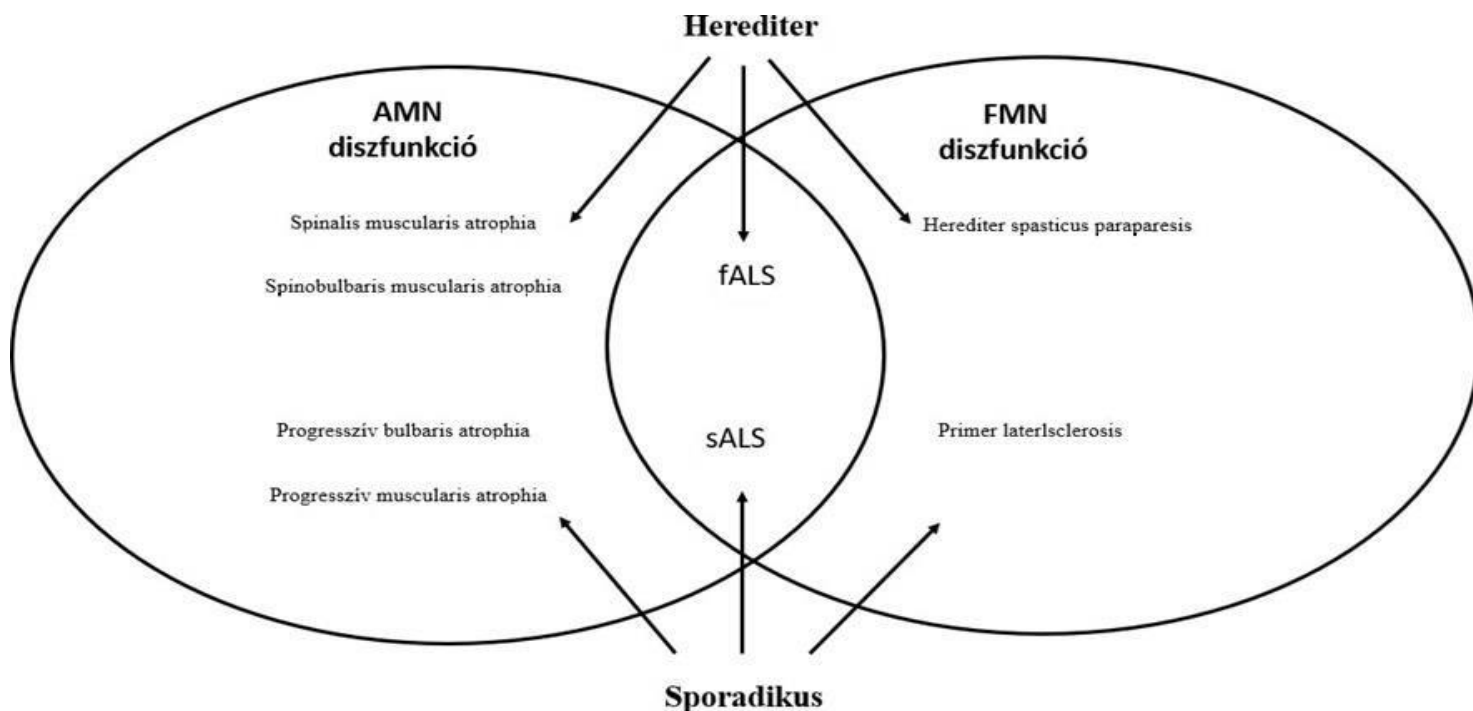
*reflex (BR)* vizsgálatok, valamint az egyes rost elektromiográfia (*SFEMG*) [9]. Ezek szerepét eddig nem hangsúlyozták a motoneuronbetegségek vizsgálatában.

*ALS* jelentősége társadalmi és egyéni szinten is kiemelkedő. A kórkép diagnózisa az érintettek számára megrendítő, mivel a betegség végül a mozgás teljes elvesztéséhez és következményes ágyhoz kötöttséghez, valamint légzési nehézségekhez vezethet. A betegek és hozzátartozóik életét jelentősen befolyásolja, mivel a kommunikációban és a mindennapi tevékenységek elvégzésében is súlyos korlátokat okoz. Nehezíti a betegek és hozzátartozók helyzetét, hogy a betegség széles körben ismertté vált a média közléseknek köszönhetően, különösen az utóbbi években.

Az *ALS* kezelése a betegek gondozásában részt vevő egészségügyi szakemberek számára is kihívásokkal teli, a betegek gondozása komplex, többszakaszos támogatást igényel, amely a kórkép progressziója során magában foglalja a légzési támogatást és a palliatív gondozást is a betegség előrehaladott stádiumaiban.

A fentieket figyelembe véve tudományos kutatások szerepe alapvető fontosságú, a betegség pontos mechanizmusainak megértése és a korai diagnózis elérése céljából. Habár jelenleg kuratív kezelés nem áll rendelkezésre, a korai diagnózis lehetőséget adhat a tünetek enyhítésére és a betegség progressziójának lassítására.

**1. ábra** *A motoneuron betegségek főbb csoportjainak felosztása. fALS: familiáris ALS, sALS: sporadikus ALS, AMN: alsó motoneuron, FMN: felső motoneuron (saját ábra)*



## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1 Az ALS etiológiája

Az ALS etiológiája többtényezős, melyben genetikai és környezeti faktorok is szerepet játszanak. Az ALS két fő típusa létezik: a sporadikus ALS (sALS) és a familiáris ALS (fALS). A sporadikus ALS az esetek körülbelül 90-95%-ában fordul elő, ezen esetekben nem mutatható ki családi halmozódás. A sporadikus esetek etiológiája nagyrészt ismeretlen, több környezeti és életmódbeli tényező szerepe valószínűsíthető. Gyakrabban fordul elő a nehézfémekkel való érintkezés, a dohányzás, a katonai szolgálat, valamint a fejsérülésekkel járó fizikai aktivitás [10,11]. A familiáris ALS az esetek 5-10%-át teszi ki, az esetek többségében autoszomális domináns módon öröklődik. Az fALS háttérében álló genetikai mutációk jelentősége abban is rejlik, hogy megismerhetjük az ALS kialakulásában kulcsfontosságú folyamatokat, ezáltal a sporadikus esetek okainak kutatását is elősegítik, előrelépést hozva az ALS etiológiájának megértésében. Az egyik első és legjobban tanulmányozott gén a *szuperoxid dizmutáz 1 (SOD1)* gén, amely az fALS esetek körülbelül 20%-áért felelős [12]. Emellett az elmúlt években számos más gént is azonosítottak, amelyek mind az fALS, mind a sALS kialakulásában szerepet játszanak. Ezek közé tartoznak többek között a *transzaktív válasz DNS-kötő protein (TARDBP)*, a *sarcomában fúziót okozó protein (FUS)*, a *9-es kromoszóma nyitott leolvasási keret 72 (C9orf72)*, az *angiogenin (ANG)* és a *velozin tartalmú protein (VCP)* gének. A C9orf72 gén

hexanukleotid ismétlődéses expanziója a leggyakoribb genetikai eltérés mind az *fALS*, mind a *sALS* esetében. Ez a mutáció a genom egyik szakaszának abnormális megismétlődését eredményezi, ami toxikus RNS és fehérjék képződéséhez vezet [13]. A *C9orf72* mutáció az esetek körülbelül 40%-ában található meg familiáris *ALS*-ben és az esetek 7%-ában *sALS*-ben [14]. A *TARDBP* és *FUS* gének mutációi szintén jelentős szerepet játszanak az *ALS* kialakulásában, mindkét gén az RNS-kötő fehérjéket kódol, amelyek az RNS feldolgozásában, szállításában és transzlációjában létfontosságú, így olyan abnormális fehérje aggregátumok képződését eredményezik a neuronokban, ami a sejtek működésének zavarát okozzák. A *TARDBP* gén mutációi az *ALS* esetek körülbelül 5%-áért, míg a *FUS* gén mutációi körülbelül 4%-áért felelnek [15,16]. Az *ANG* gén mutációi szintén hozzájárulhatnak az *ALS* kialakulásához, bár ezek ritkábbak. Az *ANG* mutációi az RNS homeosztázis zavarához és a neuronális stresszre adott válasz módosulásához vezethetnek [17]. A *VCP* fehérje fontos szerepet játszik az ubiquitin-proteaszóma rendszerben, amely a sejtekben a fehérje degradációját szabályozza. A *VCP* mutációi az *ALS*-ben a fehérje aggregátumok felhalmozódásához és a sejtkárosodáshoz vezetnek [18]. Az *ALS* előfordulási gyakorisága magasabb a nyugat-pápua-új-guineai bennszülött lakosság körében is, ami szintén genetikai és környezeti tényezők együttes hatására utal [19].

## 2.2 Az *ALS* patogenezeise

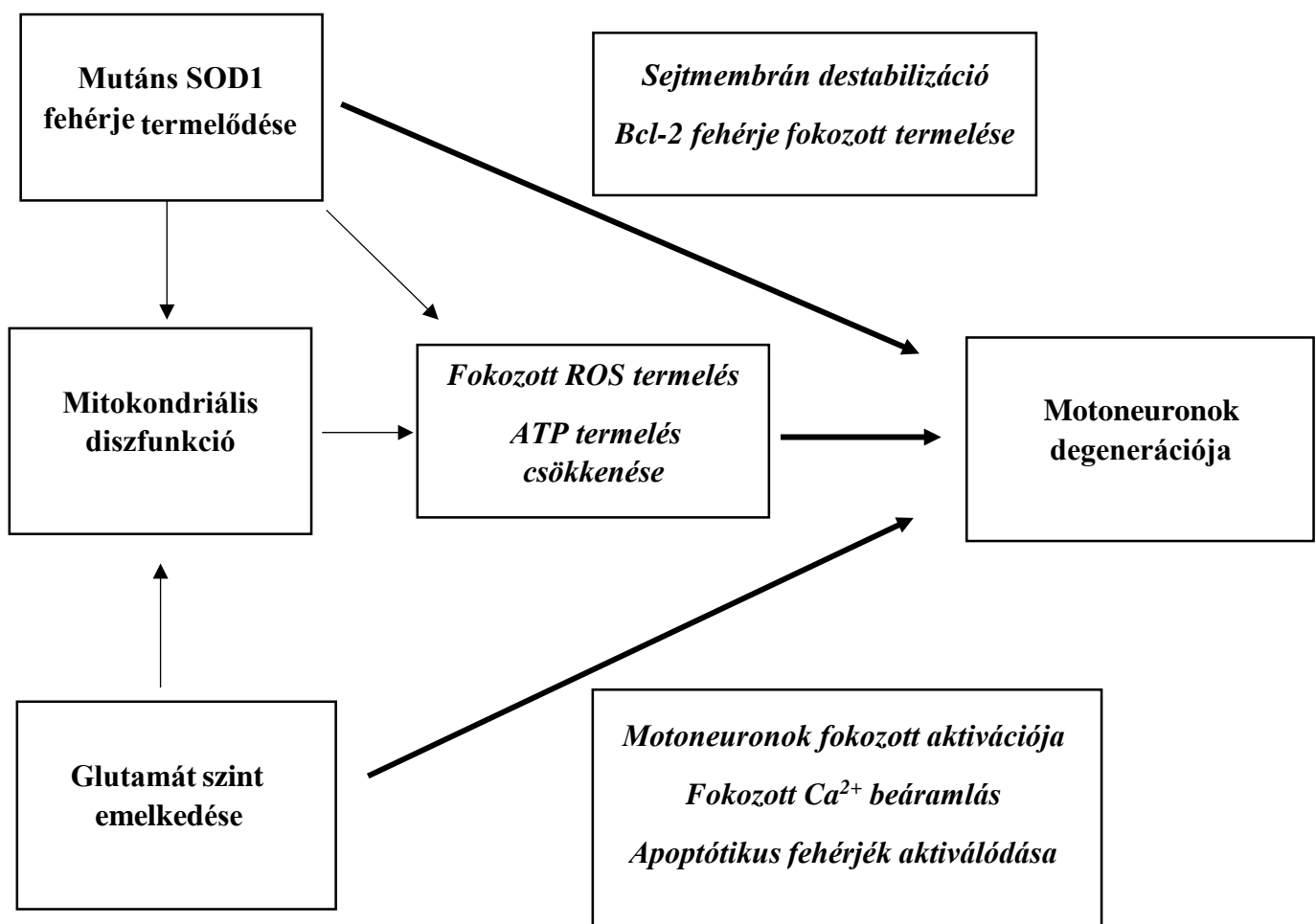
Az *ALS* patogenezeise összetett, az eddig ismert folyamat több lépcsős, több sejtalkotót érintve. A mutáns *SOD1* fehérje hatására a mitokondriumok redox állapota megváltozik, az *mSOD1* fehérje oxidatív stresszt generál a motoneuronokban, amely fokozza a reaktív oxigénradikálok (*ROS*) termelését [20], valamint destabilizálja a sejtmembránt, továbbá a mutáns *SOD1* aggregáció serkenti a *bcl-2* fehérje termelését is [21].

Az *ALS*-ben szenvedő betegeknél megfigyelhető, hogy az excitatoros transzmitterként funkcionáló glutamát szintje kórosan megemelkedik, mely a motoneuronok fokozott aktivációját okozva vezet a motoneuronok degenerációjához [22]. A glutamát az *NMDA* receptorok aktivációja révén növeli a kalcium beáramlását a sejtekbe, a kalcium homeosztázis zavara miatt a kalciumfüggő proteázok, foszfolipázok és nukleázok aktiválódnak, amelyek végül a neuronális struktúrák és a *DNA* károsodását eredményezik [23]

Ezen folyamatok mellett a mitokondriális károsodás központi szerepe is ismert az *ALS* patogenezisében. A mitokondriális diszfunkció egyik fő következménye a fokozott *ROS* termelés és az oxidatív foszforiláció, mely során többek között megváltozik mitokondriális

membránpotenciál, ami depolarizációhoz vezet, meggátolja az *ATP* szintetáz fiziológias működését, ami csökkenti az *ATP* termelést, így az idegsejtek energiaháztartásának a zavarát eredményezi [24]. A fokozott *ROS* termelés miatt a belső mitokondriális membrán lipidjei peroxidálódnak, ami tovább károsítja a mitokondrium integritását és működését [25]. A lipid peroxidáció nem csak a membrán fluiditását változtatja meg, hanem pórusképződést is előidéz, amely végső soron a mitokondriális permeabilitási pórus (*mPTP*) megnyílását okozza. Az *mPTP* megnyílása kritikus lépés a sejthalál folyamatában. Amikor az *mPTP* megnyílik, a mitokondriális membránpotenciál elveszik, mely következményesen az *ATP* szintézis teljes leállításához vezet. Ezen túlmenően, a pórus megnyílása lehetővé teszi a pro-apoptotikus faktorok, mint például a citokróm *c* felszabadulását a citoplazmába, amely aktiválja az apoptotikus kaszkádot (2. ábra) [26].

**2. ábra** Az ALS patogenezisének főbb folyamatai. *SOD1* szuperoxid dizmutáz 1, *ROS* reaktív oxigéngyökök, *Bcl-2* B sejt lymphoma 2 fehérje, *ATP* adenozin trifoszfát (saját ábra)



A fent részletezett folyamatok a betegség kórlefolyásában egy rövid szakaszt mutatnak be, azonban azt nem tudjuk, hogy ez egy állomás vagy a folyamat vége, ahogy azt sem, hogy mi indította be a sejtek pusztulásához vezető kaszkádot. Az ALS patogenezisében és a kórkép progressziójában két fontos hipotézis létezik. A "dying-back" hipotézis szerint a motoneuronok pusztulása a perifériás axonoktól kezdődik és fokozatosan halad a sejttest felé. Ez az elmélet arra utal, hogy a perifériás idegekben bekövetkező károsodások indítják el a motoneuronok degenerációját. Az axonális transzport zavarai, az axonális kalcium homeosztázis zavara és az axonális fehérjék károsodása mind hozzájárulhatnak ehhez a folyamathoz [27].

Ezzel szemben a "dying-forward" hipotézis szerint, a motoneuronok degenerációja a sejttestből indul ki és terjed az axonok felé. Ez a feltételezés inkább a glutamát excitotoxicitásra és az intraneuronális kalcium homeosztázis zavaraira, ami végül másodlagosan vezet az axonok pusztulásához [28, 29].

Az ALS szövettani jellemzői közé tartozik a motoros neuronok elvesztése, az axonális degeneráció, a gliózis, valamint a neuroinflammációban részt vevő microglia sejtek aktivációja. A károsodott neuronok cytoplasmájában intraneuronális inklúziókat figyeltek meg, amelyek különböző típusú aggregátumokból állhatnak, mint például az *ubiquitin-pozitív inklúziók* és a *TDP-43-pozitív citoplazmatikus inklúziók*. A *TDP-43*, vagyis a *TAR-DNS* kötő fehérje 43, normálisan a sejtmagban található, de ALS-ben a citoplazmában kóros mértékben aggregálódik [30]. Lipofuscin, egy autofluoreszkáló pigment, szintén kórjelző mértékben halmozódik fel a motoros neuronok citoplasmájában [31]. Az agytörzs motoros neuronjaiban hasonló elváltozások figyelhetők meg, például a *nucleus hypoglossus*, *nucleus ambiguus* és a *nucleus facialis* neuronjai szintén szintén *TDP-43-pozitív citoplazmatikus inklúziókat* tartalmaznak [32]. A gliózis, illetve az *astrocyták* reaktív proliferációja, szintén jelentős szerepet játszik az ALS patológiájában, kóros aktivitásuk során számos neuroinflammatorikus mediátort szabadítanak fel, ezenkívül hozzájárulnak a glutamát toxicitás növekedéséhez, mivel csökkentik a *glutamát reuptake*-et, ami excitotoxikus károsodást okoz [33, 34]. A microglia sejtek, - melyek a központi idegrendszer immunrendszerének elsődleges sejtjei-, szintén aktiválódnak ALS-ben. Az aktivált microglia sejtek felszabadítanak különböző proinflammatorikus citokineket és kemokineket, amelyek neuroinflammációhoz vezetnek. Az ALS-ben az M1 típusú gyulladáshoz vezető folyamatokat indukáló microglia sejtek, dominálnak az M2 típusú, neuroprotektív microglia sejtekkel szemben, ez az egyensúlyvesztés tovább fokozza a neuronális károsodást és a betegség progresszióját [35,36].

## 2.3 Az ALS klinikai jellemzői

Az *ALS* egy neurodegeneratív betegség, amelyre jellemző az alsó és felső motoros neuronokat szimultán érintettsége. Az *ALS* diagnózisa gyakran késik a korai tünetek nem specifikus jellege miatt, bár vannak jellemző neurológiai tüneteket, amelyek az *ALS* gyanúját felvethetik. Az *ALS* típusosan a végtagok disztális izmainak gyengeségével kezdődik. A betegeknek nehezükre esik finom kézmozdulatokat kivitelezni, mint például gombolkozni vagy kulcsot használni, nem tudják kellőképpen megemelni a lábukat, emiatt gyakran megbotlanak, nehezükre esik felmenni a lépcsőn, elesnek. Az ujjak merevsége, a kiskézizmok gyengesége, esetleg kishandó atrofíája szintén megfigyelhető. Későbbiekben a felső és az alsó motoros neuronok degenerációjára utaló tünetek fokozatosan megjelennek, akár egyazon végtagban, a végtaggyengeség mértéke egyre markánsabbá válik [37].

Az *ALS* a tünetek kezdeti helye és domináló jellege alapján több alcsoportba sorolható. A két leggyakoribb forma a végtagi (spinális) indulású, valamint az előbbihez képest ritkábban tapasztalható bulbáris indulású *ALS*.

A végtagi indulású formákra jellemzők az alkar, felkar, illetve a vállöv izmaiban előforduló akaratlan izomrángások, fasciculatiók. Az alsó motoneuron károsodásának első jelei lehetnek az izomgörcsök, melyeket a beteg legtöbbször ébredéskor tapasztalnak. Későbbiekben a kéz és alkar atrofíája, progresszív gyengesége, a kézszorító erő kifejezett gyengeség, a testszerte látható fasciculatiók, a felső, illetve az alsó végtagokban tapasztalható spasticitás alapján az *ALS* diagnózisa nagyobb valószínűséggel merül fel, a progressziót igazolni kell. A spasticitás, az élénk sajátreflexek, valamint a piramisjelek megjelenése a felső motoneuronok károsodására utal [37].

A bulbáris indulású kórformákban jellemző a nyelvek atrofíája, a garatizmok érintettsége során kialakuló nyelészavar, valamint az artikuláció zavara. A betegség előrehaladtával a tünetek súlyosbodnak, és a betegek légzési nehézségeket tapasztalnak, mely végül a betegek eszközös lélegeztetését teszi szükségessé.

A „*Flail Arm*” szindróma, vagy más néven brachialis amyotrophias diplegia, egy ritka *ALS* forma, amely a felső végtagok súlyos gyengeségével és atrofíájával jár. A betegek gyakran kétoldali, aszimmetrikus felső végtagi gyengeséget tapasztalnak, végül a karok

mozgásképtelenné válnak. Ebben az altípusban az alsó végtagok és a bulbáris funkciók jellemzően megkíméltek a kórkép korai szakaszában.

Bizonyos neurológiai funkciók megkíméltek maradnak, így például a mimikai izmok funkciója megtartott lehet, emellett nem észlelhető az érzőköri zavar sem. Nem jellemző a szemmozgató izmok károsodása. A széklet- és vizeletürítés zavara még a későbbi időszakban sem fordul elő, a megtartott spicther funkciókból adódóan, és nincs hajlam a felfekvések kialakulására sem, habár ez utóbbiak az *ALS* előrehaladott stádiumaiban kialakuló tartós ágyhoz kötöttség miatt fokozatosan megjelennek. Ezen klinikai megfigyeléseket Hirano féle negatív kritériumoknak is nevezzük [37-43].

Az *ALS* prognózisát több tényező befolyásolja, köztük az életkor, a tápláltsági állapot és a légzési funkciók. Fiatalabb életkorban hosszabb túlélési idő jellemző, míg az idősebb korban diagnosztizált betegek esetén rövidebb túléléssel kell számolni. A genetikai eltérések is meghatározóak, például a *C9orf72* mutáció gyorsabb lefolyást eredményez, míg a *SOD1* mutáció esetén a betegség progressziója mutációnként eltérő lehet. [37]

## **2.4 Az ALS diagnózisa**

### **2.4.1 Neurofiziológiai vizsgálatok**

A neurofiziológiai vizsgálatok az *ALS* átvizsgálási protokolljánál alapját képezik, melyet a nemzetközi, szakmai irányelvek egyértelműen rögzítenek [6-8]. Az *EMG* vizsgálat önmagában nem vezet az *ALS* diagnóziséhoz, mindig a beteg klinikai tüneteit és az anamnesztikus adatokat, és az egyéb diagnosztikai vizsgálatok eredményeit is figyelembe kell venni, mivel nincsenek betegség specifikus *EMG* eltérések, azonban a vizsgálat magas szenzitivitással rendelkezik *ALS* betegség gyanúja esetén [44,45].

### **2.4.2. Kritérium rendszer**

Az évek során különböző kritériumrendszereket dolgoztak ki az *ALS* diagnosztikájának elősegítése és a bizonytalan esetek kizárása érdekében. A kihívást nemcsak az jelentette, hogy a nem *ALS*-ben szenvedő betegek mihamarabb megfelelő terápiában részesüljenek, hanem az is, hogy a korai *ALS*-diagnózis lehetőségét biztosíthat a betegség progressziójának lassítására.

Az első jelentős rendszer, az *El Escorial* kritériumok voltak, melyek célja az *ALS* diagnózisának standardizálása volt. A diagnózis alapja a felső és alsó motoneuron károsodás jeleinek jelenléte

három különböző testtájékon és az alternatív diagnózisok kizárása. Azonban a rendszer hátránya volt, hogy az alsó motoneuron károsodás kimutatása, különösen bulbáris kezdetű *ALS* esetén, nehézkes volt, ami késleltette a diagnózist.

Az *Airlie House* kritériumok ezt a problémát igyekeztek megoldani azáltal, hogy nagyobb hangsúlyt fektettek a neurofiziológiai vizsgálatokra, különösen az *EMG* használatára az alsó motoneuron degeneráció kimutatására. Bár ez előrelépést jelentett, a felső motoneuron károsodásának bizonyítása továbbra is nehézséget okozott, ami szintén késleltette a diagnózist.

Az *Awaji-Shima* kritériumok további újítást hoztak, mivel lehetővé tették, hogy a felső motoneuron károsodására utaló *EMG*-eltérések a klinikai tünetek helyett is elfogadhatók legyenek. Ez különösen hasznos volt olyan esetekben, ahol a felső motoneuron károsodása kevésbé volt nyilvánvaló. Az elektrofiziológiai és klinikai adatok integrálása jelentősen növelte a diagnózis pontosságát, és elősegítette a korai felismerést.

A revideált *El Escorial* kritériumok finomították a diagnosztikai kategóriákat és integrálták az *Awaji-Shima* kritériumok ajánlásait, ezzel növelve az érzékenységet és specificitást az elektrofiziológiai eredmények alapján.

A *Gold Coast* kritériumok lehetővé tették, hogy az *ALS* diagnózisa már a progresszív alsó motoneuron degeneráció alapján is felállítható legyen, klinikai vagy elektrofiziológiai bizonyítékokkal alátámasztva, anélkül, hogy a felső motoneuron károsodását is igazolni kellene. Ezáltal gyorsabb diagnosztikai folyamatot és korábbi beavatkozást tett lehetővé, különösen azokban az esetekben, ahol a felső motoneuron érintettsége korlátozott volt.

Vizsgálataink során az *Awaji* kritériumrendszert használtuk, melynek egyik fő előnye a korábbi rendszerekhez képest az volt, hogy a felső motoneuron károsodására utaló *EMG*-eltérések a klinikai jelek helyett is elfogadhatók voltak. Ez elősegítette a gyorsabb diagnózist, valamint a neurofiziológiai és klinikai adatok integrálásával jelentősen növelte a diagnózis pontosságát (Függelék 3.) [38,39,41].

### **2.4.3. ENG-EMG**

Az *ENG*, a perifériás idegek szenzoros, motoros, illetve szenzomotoros, vastag myelinizált rostjainak vezetési paramétereinek az értékelésére alkalmas módszer. Az *ENG* során

elektromos ingerléssel a vizsgált idegek működéséről kvantitatív módon lehet információhoz jutni. *ENG* során a vizsgált idegeket egy vagy több helyen tű, vagy ma már gyakrabban, felszíni elektród segítségével, elektromos árammal stimulálják. Az így ingerelt idegben elektromos potenciál jön létre, melynek különböző paraméterei az adott ideg funkcionális állapotát jellemzik. Az *ENG* során kapott válaszpotenciálokat motoros idegek esetében az adott ideg által legdisztálisabban inervált izmokban, míg szenzoros idegek esetében az érzőideg fölé, a bőr felszínére rögzíthető elektróddal regisztrálják [44,45].

A betegek vizsgálata során kapott paramétereket az egészséges egyének normál, referencia értékeivel vetik össze. A normál értékek az életkortól és a bőrhőmérséklettől függenek. Az életkor előrehaladtával csökken a vezetési sebesség, míg alacsonyabb hőmérsékleten lassabb a vezetési sebesség, körülbelül 1-2 m/s per Celsius-fok csökkenés tapasztalható, így az *ENG* vizsgálatok értékelésekor az adott labor környezeti jellemzőit és az individuális testhőmérsékletet is mindig figyelembe kell venni [44].

Az *ALS* elektrodiagnostikájának jellemző lelete a motoros vezetési sebesség minimális vagy mérsékelt fokú csökkenése, azonban az is előfordulhat, hogy a motoros vezetési sebességek, szabályosak maradnak különösen a betegség korai szakaszában (még nincs kifejezett axonvesztés). A motoros válaszok amplitúdójának kismértékű csökkenése szintén megfigyelhető *ALS*-ben, főképpen kiterjedt alsó motoneuron érintettség esetén. A motoros és szenzoros *ENG* vizsgálatok célja elsősorban más, differenciál diagnosztikai szempontból problémát jelentő, de sok esetben potenciálisan kezelhető egyéb perifériás neuropathiával járó kórképek kizárása. Amennyiben fizikális vizsgálattal *ALS* gyanúja merül fel, de *ENG* során vezetési *blokkokat* tapasztalunk az *ALS* ellen szól, leginkább *multifokális motoros neuropathiat (MMN)* vagy *krónikus gyulladós demyelinizáló polineuropathiat (CIDP)* vett fel. A kórkép előrehaladott stádiumaiban is megkíméltek maradnak a szenzoros idegek, így *ENG* során a szenzoros válaszok vezetési sebességének a csökkenés, illetve az alacsonyabb szenzoros amplitúdók szintén *ALS* ellen szólnak [46-49].

Az *ALS* átvizsgálásában az *EMG* nélkülözhetetlen, mivel az *EMG* vizsgálat során a motoros egység integritásáról kapunk információt [44]. Az *EMG* vizsgálatához a beteg kooperációja is szükséges, mivel nem csupán nyugalomban, hanem enyhe, illetve maximális fokú akaratlagos inerváció mellett is szükséges vizsgálni az izmokat. Fontos, hogy klinikailag érintett és nem érintett izmokat vizsgáljunk, azaz, ahol még klinikai tünetetek nem jelentek meg. Az *ALS* esetében végzett *EMG*-vizsgálat tervezésekor figyelembe kell venni a myotómális eloszlást,

vagyis a motoros tünetek azokban az izomcsoportokban észlelhetők, amelyek egy adott gerincvelői szegmentum által beidegzett területekhez tartoznak. A megfelelő izmok kiválasztásában az izom ultrahang is segítséget jelenthet [37,44,45]. A vizsgálat során az izomrostok szummálódott potenciáljait elemezzük, extracelluláris elhelyezkedésű tűelektród segítségével. [44,45] *EMG* során vizsgáljuk a beszúrási, valamint az esetleges nyugalmi aktivitásokat, emellett a motoros egység potenciálok (*MUAP*) elemzése is megtörténik. Amennyiben a beteg képes kivitelezni a vizsgált izom maximális inervációját, az így létrejövő interferencia mintát is értékelhető. [45,50-52]. A motoros egység fogalma alatt az egyetlen motoneuron és az általa beidegzett izomrostok összességét értjük. Az egy motoros egységhez tartozó izomrostok egyidejűleg, szinkron húzódnak össze. *ALS*-ben az akut és krónikus denervációs folyamatok következtében a motoros egységek száma fokozatosan csökken, mivel az érintett motoneuronok degenerálódnak, ami izomgyengeséghez és atrofiához vezet. Akut denerváció során az izomrostok elveszítik az idegi kapcsolatukat, fibrillációs potenciálok alakulnak ki, melyek az *EMG* vizsgálat során detektálhatók. Krónikus denerváció esetén a még meglévő, egészséges motoneuronok megpróbálják átvenni a degenerált neuronok által beidegzett izomrostokat a reinnerváció folyamán, ez folyamat azonban nem tökéletes, és idővel a reinnervált motoros egységek túlterheltté válnak, ami újabb degenerációhoz vezet. Az *EMG* vizsgálatok során az izomrostok denervációjának és reinnervációjának folyamata jellemzően polifázias motoros egység potenciálok megjelenéséhez vezet, melyek többfázisú hullámokat produkálnak a motoros egységek kóros rekonstrukciója következtében. Az *EMG* során tapasztalható amplitúdóváltozások szintén a motoros egységek megnövekedett méretének és a korábban beidegzett területek kiszélesedésének eredményei. A nagyobb amplitúdóval és polifáziával rendelkező potenciálok a reinnervációra és a megváltozott beidegzési mintázatokra utalnak, amelyeket az *ALS* okoz [37,44,45].

Az *ALS*-re utaló eltérések közé tartozik a pozitív éles hullámok, a fasciculatio potenciálok – különösen a kéz kis izmaiban-, valamint a fibrillatio potenciálok, illetve pseudomyotonias kisülések megjelenése a vizsgált izmokban. A *MUAP*-ok magas amplitúdóval rendelkeznek, a tartamuk megnyúlttá válik, a betegség későbbi fázisaiban óriás- illetve szatellit potenciálok jelennek meg [44,45]. Mivel az *ALS*-ben új, éretlen, részben myelinizált és lassabban vezető axonok jönnek létre, emiatt a motoros egységen belüli szummáció nem teljes, ami deszinkronizációhoz és a motoros egység rostjainak szétválásához vezet [44]. A szatellit potenciálok megjelenését, a denerválódott izomrostok patológiás jellegű akciós potenciáljai magyarázzák, melyek nem a motoros egység fő kisülésekor jelentkeznek, hanem időben később jönnek létre. [44,45] Az *ALS* lefolyása során a károsodott motoneuron által inervált motoros

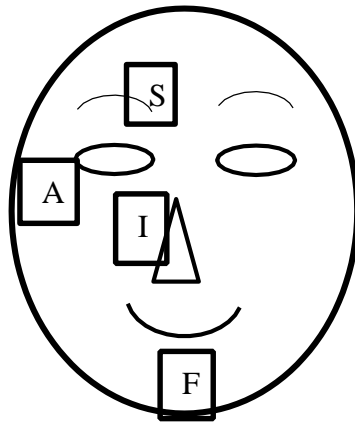
egységek egy része dezintegrálódik, polifázia jelensége figyelhető meg. Az ALS során a maximális innervációt követően gyakran redukált aktivitás látható [6,7,45].

#### 2.4.4. Blink reflex

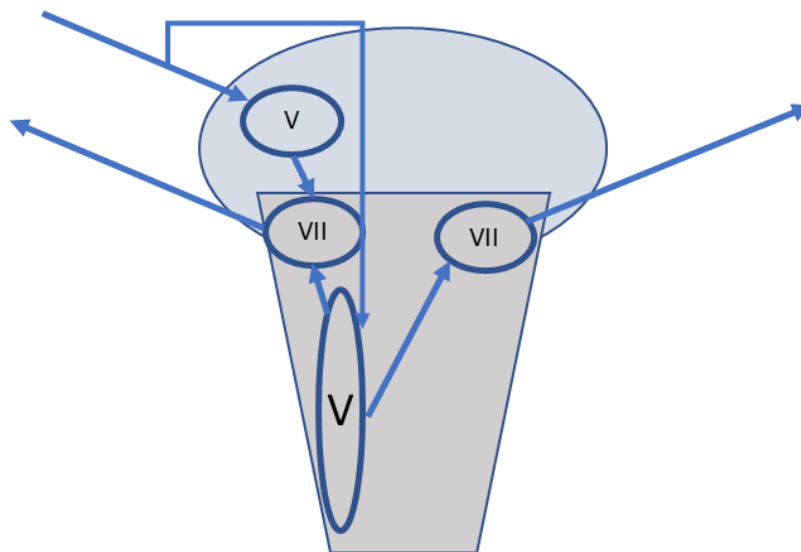
A *blink reflex* vizsgálatát felületi elektródok alkalmazásával végezzük. A stimuláció a *n. supraorbitalis* területén, unilaterálisan, a szemöldök felett történik. Az aktív elektródákat a *m. orbicularis oculi* lateralis-alsó harmadára helyezzük mindkét oldalon. Az indifferens elektródák a halántékra vagy az ornyereg oldalsó részére kerülnek (3. ábra). A *blink reflex* vizsgálata számos neurológiai kórkép, például *Bell-paresis*, *Guillain-Barré szindróma* és egyéb *cranialis neuropátiák* esetében hasznos. A modern képalkotó technikák elterjedésével azonban a mindennapi diagnosztikában egyre ritkábban alkalmazzák [45].

Az elektromos ingerlést követő *A $\beta$ -afferens* rostok aktivációja váltja ki a *blink reflex* korai komponensét, az egyoldali válaszként jelentkező az *R1* hullámot. Ezek a rostok szenzoros információt szállítanak a ponsban található *nucleus principalis nervi trigemini*hez, amely közvetlenül az ipsilaterális *nervus facialis* motoros magjába fut. Az *R2* hullám kialakulása összetett idegi folyamatokon alapul, amelyek több anatómiai struktúrát érintenek, polyszintikus reflexívét alkotva. Az *R2* válasz reflexívének része a *nervus trigeminus spinalis magja* és a *tractus descendens nervi trigemini*. Az ingerület a ponsban és a *medulla oblongata formatio reticularis*ában található interneuronok révén mindkét oldalon átkapcsolódik a *nervus facialis* motoros magjába, ami a *nervus facialis* stimulálásával kétoldali, késői *R2* válaszok megjelenését eredményezi (4. ábra) [37,45]. Magasabb áramerősséggel végzett stimulációk során bizonyos esetekben egy harmadik, úgynevezett *R3* hullám is regisztrálható, melynek kialakulásában a nociceptív szenzoros rostoknak van szerepe, azonban az *R3* hullám meglehetősen instabil, megjelenése bizonytalan, így használata a diagnosztikában nem terjedt el.

**3. ábra** Felületi elektródok elhelyezési pontjai a *blink reflex* vizsgálata során, *S*: stimulációs elektród, *A*: aktív elektród, *I*: indifferens elektród, *F*: föld elektród (saját ábra)



4. ábra A blink reflexív sematikus anatómiai ábrázolása, V: nervus trigeminus agytörzsi magjai, VII: nervus facialis agytörzsi magjai (saját ábra)



#### 2.4.5. SFEMG

Az *SFEMG* egy összetett neurofiziológiai diagnosztikai módszer, amely alkalmas a motoros egységen belüli egyes izomrostok izolált vizsgálatára. Az eljárás szelektivitását a speciálisan kialakított, 0,5 mm átmérőjű tüelektróda biztosítja, amelynek regisztráló felülete 25  $\mu\text{m}$ . Ennek köszönhetően egy 300  $\mu\text{m}$  sugarú félkörben képes egy, esetleg két izomrost izolált vizsgálatára [44]. A vizsgálat két alapvető típusát különböztetjük meg: a voluntáris és a stimulációs *SFEMG*-t. A voluntáris *SFEMG* során a betegek kooperációja szükséges, mivel az elektromos aktivitást az izomrostok akaratlagos aktiválása például kífokú ujjemelés idézi elő (5. ábra). A stimulációs *SFEMG* esetén külső elektromos ingerléssel aktiválják az idegeket, ezzel elkerülve a beteg aktív közreműködését. Ez a módszer különösen akkor hasznos, ha a beteg nem képes akaratlagosan izmot aktiválni, vagy a betegek kooperációja nem megfelelő.

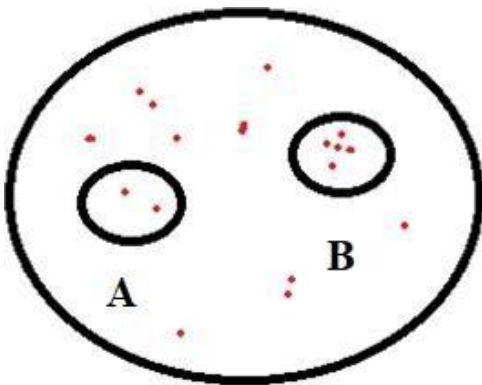
Az *SFEMG* vizsgálat során különböző paramétereket vizsgálunk. A *jitter* az egy motoros egységen belüli izomrostok kisülésekor jelentkező akciós potenciálok időbeli varíabilitását

jelenti. A szinaptikus működés instabilitása, valamint a motoros egység károsodásával járó folyamatokban a *jitter* megnyúlhat. A neuromuszkuláris betegségekre, például *myasthenia gravis* a *jitter* megnyúlásával jár [37,44]. A *blokk* ennél súlyosabb eltérés, amely akkor következik be, amikor az idegi impulzus egyáltalán nem vált ki izomrost-összehúzódást, és általában súlyosabb fokú neuromuszkuláris transzmissziós zavarokra jellemző. A rostsűrűség (*fiber density, FD*) az egy adott motoros egységben található izomrostok számát jelzi. A rostsűrűség fokozódása reinnervációs folyamatokra utal [44] (6. ábra). Az *SFEMG* leggyakrabban *myasthenia gravis* és egyéb neuromuszkuláris betegségek diagnosztikájában használatos, de *ALS* és bizonyos *polyneuropathiás* állapotok esetén is alkalmazható a denerváció és reinnerváció jeleinek kimutatására [6,44].

5. *ábra*: A *musculus extensor digitorum* vizsgálata voluntáris SFEMG során (saját *ábra*)



6. *ábra* Rostsűrűség A: fiziológias esetben az egyes rost elektród regisztrálási területére egy vagy két izomrost esik, B: reinnervációs folyamatok során a rostsűrűség megnő (saját *ábra*)



#### 2.4.6. Transzkraniális mágneses stimuláció

A transzkraniális mágneses ingerléssel nyert motoros kiváltott potenciálok (*MEP*) a központi idegrendszer motoros pályáinak funkcionális állapotát vizsgálják. A transzkraniális mágneses stimulációval (*TMS*) kiváltott *MEP*-ek alapján mérhető az az időtartam, amely alatt egy idegi impulzus eléri az izmot a központi idegrendszerből kiindulva. A nyugalmi motoros küszöb (*RMT*) azt az ingerintenzitást jelenti, amely minimálisan szükséges ahhoz, hogy a motoros kéreg ingerlése révén egy nyugalomban lévő izomban *MEP*-et hozzunk létre, ennek a paraméternek az elemzésével szintén a motoros működések integritásáról kapunk információt.

[53]. *ALS*-ben a *MEP* megnyúlásokat mutathat vagy hiányozhat is, ami a corticospinális pálya károsodásával magyarázható [53]. Az *ALS* szenvedő betegeknél az *RMT* csökkent lehet, mely a motoros cortex hyperexcitabilitására utal. Ennek oka lehet az, hogy a betegség során bizonyos gátló interneuronok degenerálódnak. Az interneuronok normálisan segítenek szabályozni az agy aktivitását, és csökkentik a túlzott izgalmat. Ha ezek a gátló mechanizmusok károsodnak, a motoros kérge könnyebben aktiválódik, ami magyarázhatja a csökkent *RMT*-t [54]. Emellett a TMS más aspektusokat is képes vizsgálni, mint például a rövid időközű intracorticalis gátlást (*SICI*) és a hosszú időközű intracorticalis gátlást (*LICI*). Mindkettő azt méri, hogy mennyire képes az agy egy előző stimuláció után egy újabb ingerre való választ elnyomni. *ALS* esetén mind a *SICI*, mind a *LICI* csökkent, ami arra utal, hogy az interneuronok által közvetített gátló funkciók sérültek. Ez a megfigyelés tovább erősíti azt az elképzelést, hogy az *ALS*-ben szenvedő betegeknél a gátló idegsejtek működése nem megfelelő, ami hozzájárulhat a betegség tüneteinek és progressziójához [54-57]. A hagyományos, egyszeres stimulációt alkalmazó *TMS* vizsgálattal szemben a három stimulációt alkalmazó, úgynevezett hármass stimulációs technika (*TST*) alkalmazása tovább növeli a TMS diagnosztikai érzékenységét az *ALS* átvizsgálása során [54,55]. A *TST* során a stimulusokra adott válaszokat perifériásan rögzítik, és a kiváltott potenciálokat elemzik. A *TST* lehetővé teszi a corticospinális pályában jelentkező vezetési *blokk* és abnormális időbeli diszperzió pontosabb értékelését, amelyek a felső motoneuronok diszfunkcióját jelzik [54,55]. A *TST* érzékenyebbnek bizonyult a hagyományos *TMS*-nél a corticospinális pálya érintettségének kimutatásában *ALS*-ben, különösen a betegség korai szakaszaiban, amikor a felső motoneuronok károsodásának klinikai jelei hiányozhatnak [56,57].

#### **2.4.7. Képkeltő vizsgálatok**

Az *ALS* diagnosztikájában az MR vizsgálatok egyre nagyobb szerepet kapnak, különösen a differenciáldiagnosztikában. Az MR vizsgálatok különböző szekvenciák alkalmazásával képesek részletes képet nyújtani az agy és a gerincvelő szerkezetéről és működéséről. Az MR vizsgálatok során alkalmazott szekvenciák közé tartozik a *T1*- és *T2*-súlyozott képek, a *GRE* vagy *SWI* képkeltés, illetve az MR spektroszkópia, valamint a *DTI* mérések. A *T1*-súlyozott mérések kiválóan alkalmasak az anatómiai részletek pontos megjelenítésére és a szürke- és fehérállomány differenciálására. *ALS*-ben a *T1*-súlyozott mérések esetenként atrófiát igazolhatnak a motoros kéreg területén, de az eltérések nem mindig specifikusak és nem minden betegnél jelentkeznek [58]. A *T2*-súlyozott mérések érzékenyek a folyadék tartalom változásaira, és hasznosak lehetnek az ödéma vagy egyéb kóros folyamatok kimutatásában.

*ALS*-ben a *T2*-súlyozott mérések általában nem mutatnak specifikus elváltozásokat, bár bizonyos esetekben hyperintenzitás figyelhető meg a corticospinális pályákban. A *GRE*, illetve *SWI* szekvenciák érzékenyek a vérszékelyre, kalciumlerakódásokra és a vas felhalmozódására. *ALS*-ben ezeket a szekvenciákat ritkábban használják, de kérdéses esetekben hozzájárulhatnak más neurodegeneratív betegségek kizárásához. Az MR spektroszkópia kvantitatív adatokat szolgáltat az agyi metabolitok koncentrációjáról, *ALS*-ben az N-acetil-aszpartát csökkenését mutathatja ki a motoros cortexben, ami a neuronok degradációját jelzi. Ezen kívül a kreatin és a kolin arányok változása is megfigyelhető, ami az astrocyták és az oligodendrocyták kóros elváltozásaira utal [58-61].

Az *ALS* diagnosztikájában és kutatásában a *DTI* egyre jelentősebb szerepet játszik, mivel lehetővé teszi az agyi fehérállományi pályák mikrostrukturális integritásának részletes vizsgálatát. A *DTI* alapja a vízmolekulák diffúziójának mérése, amely az agyi szövetekben különböző mértékben és irányban történik. Ezen technika segítségével specifikus paraméterek, mint például a fracionális anizotrópia (*FA*) és az átlagos diffúzivitás (*MD*) értékelhetők, amelyek fontos információkat nyújtanak a neurodegeneratív folyamatok lokalizációjáról és kiterjedéséről. A *FA* a vízmolekulák diffúziójának irányát méri az agyi szövetekben. Az *FA* értéke 0 és 1 között mozog, ahol a magasabb értékek nagyobb, míg az alacsonyabb értékek kisebb orientációt jeleznek. Egészséges agyban az *FA* értékek magasabbak a fehérállományi pályák mentén, ahol a vízmolekulák diffúziója az axonok lefutása miatt korlátozott mértékű. *ALS*-ben az *FA* értékek csökkenése látható a piramis pályában, ami az axonális integritás csökkenésére, illetve a myelin károsodására utal. Ezen túlmenően, a *DTI* alkalmazása lehetőséget nyújt a betegség progressziójának kvantitatív értékelésére, mivel a longitudinális *DTI* vizsgálatok során az *FA* értékek fokozatos csökkenése figyelhető meg, ami a megfigyelések szerint tükrözi a motoros neuronok folyamatos degenerációját. A *DTI* másik fontos paramétere a *MD*, amely a vízmolekulák általános diffúzióját méri az agyszövetben. *ALS*-ben az *MD* értékek növekedése jelenik meg, különösen a piramis pályában, ami az axonális degenerációval és a szöveti ödémával hozható összefüggésbe. Az *MD* növekedése az *ALS* előrehaladtával párhuzamosan következik be, és összefügg a klinikai tünetek súlyosbodásával [62-68].

Az ideg- és izom ultrahang vizsgálatok lehetővé teszik az izmok és a perifériás idegek morfológiai és funkcionális változásainak valós idejű ábrázolását. Az ultrahang különösen hasznos a fasciculatio és a motoros idegek volumenében bekövetkező változások értékelésében.

Az ideg- és izom ultrahang végzése során nagy frekvenciájú lineáris transzducereket (10-15

MHz) használnak, amelyek nagy felbontású képeket biztosítanak az izom- és idegszövetekről [69,70].

Az ultrahang segítségével a fasciculatio valós időben észlelhető és dokumentálható, ami különösen hasznos lehet a korai diagnózis felállításában. Az ultrahang során a fasciculatio rövid, szabálytalan mozgásokként jelenik meg az izomszövetben, olyan izmokban is, amelyekben szabad szemmel nem látható izomrángás. Az ultrahang érzékenysége a fasciculatio kimutatására magasabb, mint a hagyományos *EMG* esetében, mivel képes vizualizálni azokat a fasciculatiókat is, amelyek az *EMG* elektródák által nem detektálhatók [71]. Az *ALS* progressziója során a motoros idegek atrofíája és az axonok degenerációja következtében a motoros idegek keresztmetszeti területe csökken. Az ultrahang lehetővé teszi ezen változások nem invazív, kvantitatív mérését. Az *ALS* korai stádiumában a mérések enyhe csökkenést mutathatnak, míg a betegség előrehaladtával már jelentős atrófia figyelhető meg. Ezenkívül a motoros idegek echogenitásának növekedése is detektálható, amely az idegszövet degenerációjára és a kötőszöveti komponensek arányának növekedésére utal [71,72].

#### **2.4.8. Laboratóriumi vizsgálatok**

A laboratóriumi vizsgálatok elsősorban az *ALS* differenciál diagnosztikájában játszanak szerepet.

A szérumban található autoantitestek jelenléte autoimmun neuropátiákra utalhat, mint például az multifokális motoros neuropátia (*MMN*), amely gyakran *anti-GMI* antitestekkel társul. Ezek az antitestek nem jellemzőek az *ALS*-re [73].

Az *ALS*-ben a liquor összfehérje szintje általában normális, de bizonyos esetekben a jelentős fehérje emelkedés más neurodegeneratív vagy gyulladásos betegségekre utalhat, -például a sclerosis multiplexre-, csakúgy, mint az oligoklonális sávok jelenléte, mely szintén *ALS* ellen szól. Az *ALS*-ben szenvedő betegek liquorjában gyakran emelkedett a neurofilamentum könnyű lánc és a foszforilált neurofilamentum nehéz lánc szintje. Ezek a biomarkerek az axonális károsodásra utalnak, és segíthetnek az *ALS* diagnózisának megerősítésében. A liquorban mért emelkedett glutamát szint szintén utalhat az *ALS* jelenlétére, bár ez nem specifikus markere a kórképnek [73-80]. A genetikával kapcsolatos vizsgálatok fentebb szerepelnek.

### **2.5. Gyógyszeres kezelés és szupportív terápia**

Bár számtalan készítmény tűnt ígéretesnek az *ALS* kezelésében, jelenleg két hatóanyagot hagytak jóvá: a riluzol (*Rilutek*) és az edaravon (*Radicava*). Ezek a gyógyszerek különböző

hatásmechanizmusokkal rendelkeznek, mivel a betegség nem kuratív, ezért a gyógyszeres kezelés célja az *ALS* progressziójának lassítása és a túlélési idő meghosszabbítása.

A riluzol az első engedélyezett gyógyszer az *ALS* kezelésére, melyet 1995-ben vezettek be. Hatásmechanizmusa főként a glutamát neurotranszmisszió gátlásán alapul. A riluzol gátolja a glutamát felszabadulását a preszinaptikus neuronokból, valamint csökkenti a posztzinaptikus receptorok érzékenységét a glutamát iránt, ezáltal mérsékli a korai sejthalálhoz vezető excitotoxicitást [81]. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a riluzol kezelés hozzávetőlegesen három hónappal meghosszabbíthatja a betegek várható túlélését [82].

Az edaravon egy újabb gyógyszer, melyet 2017-ben hagytak jóvá az *ALS* kezelésére. Ez a szer antioxidáns tulajdonságokkal rendelkezik, és képes közvetlenül semlegesíteni a reaktív oxigéngyököket, melyek oxidatív stresszt okoznak a neuronokban. Az edaravon csökkenti az oxidatív károsodást, ezáltal lassítja a betegség progresszióját [83]. Klinikai vizsgálatokban az edaravon kezelés szignifikánsan lassította a funkcionális képességek romlását, különösen a betegség korai szakaszában lévő betegek esetében [84], összeségében azonban a betegség prognózisát ez a gyógyszer sem befolyásolta. A legújabban jóváhagyott kezelési lehetőség a tofersen, amely egy antiszensz oligonukleotid, kifejezetten a *SOD1* mutációhoz kötött *ALS* esetekre fejlesztették [85].

Az *ALS* kezelésében továbbra is jelentős kihívásokkal kell szembenézni. Jelenleg nincs olyan gyógymód, amely teljes mértékben megállítaná a betegség progresszióját. A riluzol és az edaravon csupán a betegség lefolyásának a lassítására és a túlélés kismértékű meghosszabbítására alkalmasak, de nem gyógyítják meg a betegséget.

Ezeket figyelembe véve a betegek életminőségének javítása és a tünetek enyhítése érdekében széles körű szupportív terápiákra van szükség. Ezek közé tartozik a gyógytorna, a légző torna, a fizioterápia, valamint a különböző légzéstámogatási módszerek, beleértve az otthoni lélegeztetést is. A gyógytorna az *ALS* betegek esetében az izomerő, a mozgékonyág és általános fizikai állapot fenntartásának egyik legfontosabb eszköze. A rendszeres, személyre szabott gyógytorna programok segíthetnek lassítani az izomgyengeség és -sorvadás progresszióját, csökkenteni a fájdalmakat és javítani a betegek életminőségét. A gyakorlatok közé tartozhatnak a nyújtó, erősítő és egyensúlyjavító feladatok, melyek mind hozzájárulnak a betegek fizikai állapotának optimalizálásához [86]. Végstádiumban a plégia miatt kifejezett izületi fájdalmak alakulnak ki, amelyeket nem elég fájdalomcsillapítóval kezelni, hanem gyógytorna is szükséges. A légzőizmok gyengesége jelentősen befolyásolja a betegek

életminőségét és túlélését. A légzőtorna célja a légzőizmok erősítése és a légzés hatékonyságának javítása. Ez különösen fontos, mivel a légzőizmok progresszív gyengülése légzési elégtelenséghez vezet. A légzőtorna módszerei közé tartozik a diafragmatikus légzés elősegítése, az ellenállásos légzőgyakorlatok, valamint a pozitív kilégzési nyomás alkalmazása, melyek mind hozzájárulnak a légzés javításához és a légúti váladékok kiürítéséhez [87]. A fizioterápia célja az izom- és ízületi fájdalom csökkentése, a mobilitás javítása és a kontraktúrák megelőzése. A fizioterápiás beavatkozások közé tartozhat a hőterápia, az elektroterápia, az ultrahang és a hidroterápia. Ezek a kezelések különösen hasznosak lehetnek a fájdalom enyhítésében és az izomfeszesség csökkentésében [88].

Az *ALS* előrehaladtával a légzőizmok gyengesége miatt a betegek egyre nagyobb mértékben szorulnak légzéstámogatásra. A nem invazív lélegeztetés (*NIV*) az egyik legfontosabb és leggyakrabban alkalmazott módszere az *ALS* betegek légzésének támogatására. A *NIV* alkalmazása során egy maszk vagy orrkanül segítségével biztosítanak pozitív légúti nyomást, amely segít a tüdők megfelelő oxigenizációjában. Az otthoni lélegeztetés a betegek és családtagjaik életminőségére pozitív hatással lehet, azonban az otthoni lélegeztetés alkalmazása során a betegeket és gondozóikat megfelelően ki kell képezni a berendezések használatára, valamint az esetleges komplikációk felismerésére [89, 90].

Az *ALS*-ben szenvedő betegek táplálkozási állapota kritikus szerepet játszik. A diszfágia gyakori tünete az *ALS*-nek, ami alultápláltsághoz és súlyvesztéshez vezet. A megfelelő táplálkozási támogatás magában foglalja a dietetikusok által összeállított, magas kalóriatartalmú és könnyen fogyasztható étrendeket, valamint a nyelési nehézségek kezelésére szolgáló technikákat. Súlyos diszfágia esetén a perkután endoszkópos gastrostomia is szükségessé válhat, amely lehetővé teszi a táplálék közvetlen bejuttatását a gyomorba [90].

Az *ALS* progressziója során a betegek beszédképessége is romlik, ami jelentős kommunikációs nehézségeket okoz. Az arcizmok erősítésével a szájról való olvasást könnyíthetjük meg a későbbi fázisokban. A logopédiai beavatkozások és az augmentatív és alternatív kommunikációs eszközök használata segíthet a kommunikációs képességek fenntartásában.

Ezen eszközök közé tartozhatnak a beszédgenerátorok, a kommunikációs táblák és az egyéb elektronikus eszközök, amelyek lehetővé teszik a betegek számára, hogy továbbra is kapcsolatban maradjanak a környezetükkel [91].

A diagnózis és a betegség progressziója jelentős érzelmi és pszichológiai stresszt okozhat, ezért fontos a rendszeres pszichológiai konzultációk és támogató csoportok biztosítása. A

pszichológiai támogatás segíthet a betegeknek és családtagjaiknak megbirkózni a betegség okozta kihívásokkal [92].

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

### 3. Célkitűzések

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

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. Adatbázis

Prospektív vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinika Neurofiziológiai laboratóriumában végeztük, 2018. június 1. és 2022 június 31. között. A vizsgált periódusban 29 definitív *ALS* betegséggel diagnosztizált beteg *BR*, valamint az *SFEMG* vizsgálatok keretében 26 definitív *ALS* betegséggel diagnosztizált beteg vizsgálata történt meg.

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

A *BR* és *SFEMG* vizsgálatok előtt minden beteg esetében neurológiai vizsgálatot végeztünk, mely során részletesen vizsgáltuk az agyidegeket, a motoros és szenzoros funkciókat, a betegek izomtónusát és reflexeit, a beteg koordinációját, valamint a magasabb kortikális funkciókat, illetve felmértük a betegek mentális státuszát. Annak érdekében, hogy a *blink reflex* és az *SFEMG* vizsgálatok paramétereit értékelni tudjuk a betegek klinikai állapota fényében a revideált amyotrophias lateralsclerosis funkcionális értékelő skála (*ALSFRS-R*) pontszámot [93] (1.függelék) és a *Medical Research Council (MRC)* által a *musculus extensor digitorumra* (*ED*) vonatkozó izomerőskálát [94,95] (2.függelék) használtuk az *ALS* betegek funkcionális állapotának felmérésére.

Az *ALSFRS-R* alkalmazásával 12 különböző fizikális funkció értékelhető: a beszéd, a nyálelválasztás, a nyelés, a kézírás, és a táplálkozás, valamint a kéz használata étkezéskor. Vizsgálható az öltözködés és higiénia kivitelezése, az ágyban való megfordulás, a járás, a lépcsómászás, emellett értékelhetőek a légzési zavarok, illetve az esetlegesen jelentkező ortopnoe és légzési insufficiencia mértéke. Minden egyes elem 0 és 4 közötti skálán pontozható, ahol a 4-es pontszám a funkcionalitás zavartalanságát jelenti, míg a 0-ás pontszám súlyos károsodást jelent. Az *ALSFRS-R* skálán a magasabb pontszámok a funkcionális önellátás magasabb szintjével korrelálnak, míg a csökkent pontszámok a funkcionális képesség kifejezettebb romlását jelzi [93,96,97]. Az *MRC-skála* az izomerő értékelésének gyakran alkalmazott módszere, amely az 5. fokozattól (normális) a 0. fokozattól (látható izomösszehúzódnak hiánya) terjed [94,95].

### 4.2. Neurofiziológiai vizsgálatok

Minden beteg esetében *ENG* vizsgálatot végeztünk, illetve az alsó motoneuron diszfunkcióra utaló klinikai jeleket minden beteg esetében *EMG* vizsgálattal is megerősítettük.

Vizsgálatainkba az *Awaji* kritériumok alapján definitív diagnózissal rendelkező *ALS*-betegeket válogattunk be. Az *Awaji* kritérium rendszer jelenetősége, a korábbiakkal összevetve az volt, hogy a felső motoneuron károsodására utaló *EMG* eltérések a klinikai felső motoneuron jelek helyett elfogadhatók. Ezzel az volt a cél, hogy a mielőbbi diagnózist elősegítse, különösen a felső motoneuron károsodás kevésbé nyilvánvaló eseteiben. Jelentősége volt a neurofiziológiai és klinikai adatok integrálása a diagnózis pontosságának növelésére [38,39,41].

*ENG* vizsgálat során mind a négy végtagon vizsgáltuk a motoros és szenzoros idegrostokat felszíni elektródákat alkalmazva. A szenzoros neurográfia során vagy antidrom módon (a regisztrálás az ingerlés helyétől disztálisan, a fiziológiás működéssel ellentétesen történik) vagy ortodrom módon (a regisztrálás az ingerlés helyétől proximálisan, a fiziológiás működéssel megegyezően történik) végeztük el az ingerlést. Az idegek vizsgálata során elemeztük a disztális motoros latenciát, az amplitúdót, illetve a tartamot, emellett regisztráltuk a vezetési sebességet, valamint rögzítettük potenciálok morfológiáját, regisztráltuk az F hullám válaszok latenciáját és perzisztenciáját.

*EMG vizsgálat* során legalább 3 független régióban végeztük el a regisztrálást, a vizsgálatainkat a klinikailag érintett és nem érintett régiókra is kiterjesztettük. A vizsgálatok során koncentrikus tűelektrodát használtuk. A regisztrációt vizsgálat izmokban nyugalomban, enyhe fokú akaratlagos, valamint maximális akaratlagos erő kifejtés során végeztük el. Minden vizsgált izom esetében több tőpozícióban végeztük el az elemzéseket, több alkalommal változtatva a tű helyét és mélységét. Vizsgáltuk a sértési aktivitást, regisztráltuk az esetleges nyugalmi potenciálokat. Legalább 20 különböző mozgató egység potenciál átlaga alapján elemeztük a mozgató egység potenciálok jellemzőit. Végezetül a betegek maximális innervációját követően elemeztük az aktivitás mintát is.

Az elemzésből kizártuk azokat a betegeket, akiknek korábban agyideg károsodásuk, *stroke*-juk, traumás, illetve agyi vagy gerincvelősérülésük volt, valamint azokat, akiknél az anamnézisben olyan az *ALS*-en kívül egyéb neurológiai vagy nem neurológiai betegség felmerült, amelyek potenciális központi vagy perifériás idegrendszeri károsodással járhatnak, így befolyásolhatnák a *BR* és az *SFEMG* vizsgálatok eredményeit.

A vizsgálatok során a betegek hátra dőlve egy székből vagy háton fekvő a vizsgáló ágyon helyezkedtek el. A vizsgálatok egy csendes, elektromosan árnyékolts, hőmérséklet-szabályozott helyiségben zajlottak, a Neurológiai Tanszék Neurofiziológiai laboratóriumában.

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

A vizsgált periódusban 29 definitív ALS betegséggel diagnosztizált beteg **blink reflex (BR)** vizsgálata történt meg. A BR vizsgálatokat kétsatornás Nicolet Viking Quest EMG készülékkel végeztük el. (Nicolet Biomedical Inc., Madison, WI, USA). A referencia elektródok felületi lemezelektrodák voltak, míg a stimuláció során rúdra rögzített felületi elektródákat használtunk. Az aktív referencia elektród a pupillák középvonalának függőleges vonalától kissé laterális irányban, a musculus orbicularis oculi alsó részén, az alsó szemhéj fölé helyeztük el. Az indifferens elektródákat a szemek vonalától 3-4 cm-nyire, az orr laterális oldalán helyeztük fel az arc mindkét oldalára. A nervus trigeminus supraorbitális ágát transzkután katóddal stimuláltuk külön-külön, az arc mindkét oldalán, megközelítőleg 1–2 cm-re a szem középvonaltól. A stimuláció terjedése által okozott artefaktumok elkerülése érdekében az ellenoldali supraorbitális idegre az anódot ferde szögben oldalirányban elfordítva rögzítettük. A habituáció minimalizálása céljából 0,2 ms időtartamú, 0,5 Hz-es szupramaximális ingert alkalmaztunk. Minden BR vizsgálat teszt stimulusokkal kezdődött, annak érdekében, hogy elkerüljük az esetleges kellemetlenségeket vagy szorongást a stimuláció miatt. Az alanyok nem jeleztek fájdalmat vagy egyéb panaszt a vizsgálatok során. A stimulációt fokozatosan, 1 mA lépésekben növeltük, amíg egy reprodukálható és stabil R1 hullám meg nem jelent. Legalább 8–10 BR választ rögzítettünk az arc mindkét oldalról, meghatározva a legrövidebb válasz látenciákat. A BR vizsgálat során az arc mindkét oldaláról regisztráltuk a korai R1 és a késői R2 hullámokat, ez utóbbiakat – amennyiben kiválthatóak voltak- a stimulációhoz képest ipsi - és kontralateralisan is regisztráltuk.

Az **SFEMG** vizsgálatok keretében 26 definitív ALS betegséggel diagnosztizált beteg vizsgálata történt meg. Az SFEMG vizsgálatot voluntáris módszerrel végeztük el. Minden esetben egy 25 µm átmérőjű, eldobható SFEMG regisztrációs tüelektródát alkalmaztunk (Spes Medica, Genova, Olaszország 0,45 (26G) x 37mm), a vizsgálat során kapott válaszokat a 9031A006401 Keypoint Clinical System (Natus Medical, Pleasanton, CA, USA) berendezés segítségével értékeltük ki.

Mivel *SFEMG* vizsgálatok során a regisztrálását voluntáris módszerrel végeztünk, olyan izmot választanunk, amelyeket a betegek megfelelő mértékben tudtak inerválni és állandó erő kifejtést tudtak fenntartani, ezt figyelembe véve minden esetben a jobb oldali *musculus extensor digitorum* vizsgálatát végeztük el, mivel ezen izom klinikailag minden beteg esetében ép volt a vizsgálat időpontjában, így objektív célizomként funkcionált. Részben ennek megerősítésére az *SFEMG* vizsgálatot megelőzően hagyományos *EMG* vizsgálatot végeztünk a jobb oldali ed izomban, mely során nem volt denervációra, fasciculatio-ra vagy polifázisos hullámra utaló jel. Az *SFEMG* során minden esetben a *jitteret* regisztrálása során, 20 AP potenciálpárt mértünk és rögzítettünk a vizsgált izomok különböző részeiből, legalább 3-4 szúrás alkalmazásával, emellett meghatároztuk az megnyúlt *jitterek* százalékos arányát, regisztráltuk az esetlegesen jelentkező *blokkok* százalékos értékét, valamint rögzítettük a rost sűrűséget is (*FD*). Figyelembe véve, hogy a mimikai izmok megkíméltek az *ALS* lefolyása során, így az *SFEMG* vizsgálatot 8 beteg esetében a *musculus frontalisban*, valamint további 7 beteg esetében, a *musculus orbicularis oculi* esetében is elvégeztük. Az alanyok korlátozott száma annak volt betudható, hogy az arc izmainak túvel végzett vizsgálata kifejezetten fájdalmasnak számít, ennek következtében a betegek egy része nem vállalta a *musculus frontalis* és *orbicularis oculi* tűszúrással járó vizsgálatát.

### 4.3. Statisztika

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

Az *SFEMG* vizsgálatok eredményeinek értékelésekor a *statisztikai elemzésekhez* az SPSS for Windows 19.0” programcsomagot használtuk (SPSS Inc. Chicago, USA). A vizsgálat során többváltozós ANOVA tesztet és páros összehasonlítást alkalmaztunk az életkor, nem és betegség időtartama, valamint az *ALSFRS-R* és az *MRC* pontszám közötti összefüggések vizsgálatára az *ALS* különböző alcsoportjaiban. Az *SFEMG* vizsgálat során nyert adatokat összehasonlítottuk a normál tartományban lévő adatokkal a Mann-Whitney teszt segítségével.

Amennyiben normál eloszlást tapasztaltunk, a Student-féle t-tesztet használtunk. Ezenkívül a funkcionális tesztek eredményei és az *SFEMG* paraméterek közötti korrelációt a Spearman-féle rangkorrelációs teszttel értékeltük. A kapott eredményeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak.

## 5. Eredmények

### 5.1. A *BR* vizsgálat szerepe az *ALS* diagnosztikájában és a prognózis megítélésében

#### 5.1.1. A *BR* vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői

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

A 29 vizsgált *ALS* beteg közül 12 fő nő volt, a medián életkoruk 65 év volt (47-74 év) és 17 fő férfi volt, a medián életkoruk 63 év volt (36-84 év) volt (1. táblázat). Két csoportot hoztunk létre a tünetek indulásának lokalizációja alapján. A vizsgált betegek közül 6 beteg esetében az *ALS* tünetei a bulbáris indulásúak voltak, míg 19 fő végtagi kezdetű *ALS* beteg volt. A betegség kezdetétől a vizsgálat idejéig eltelt idő a bulbáris csoportban 7 hónap, a végtagi indulású csoportban 6,79 hónap volt. Egy külön csoportban 4 olyan súlyos állapotú beteg került, akiknél a *BR* vizsgálat idején a kezdeti tünetek lokalizációját, nem lehetett egyértelműen meghatározni. Azokat a betegeket tekintettük előrehaladott állapotúnak, akik 30 pont alatti *ALSFRS-R* értékkel rendelkeztek, a mindennapi életük során önellátásra képtelenek voltak, és tartós légzési diszfunkcióval rendelkeztek. Ha az *ALS* különböző alcsoportjait vizsgáljuk (bulbáris indulású, végtagi indulású), szignifikáns különbségek figyelhetők meg az életkor tekintetében ( $p=0,004$ ) Minden *ALS* beteg esetében a neurológiai tünetek progressziója volt detektálható a vizsgálati periódusban. Neurológiai vizsgálat során a mimikai izomzat az összes *ALS* beteg esetében ép volt a vizsgálati időszak alatt. A vizsgálati periódusban 8 beteg halálozott el. A *BR* vizsgálatot megelőzően rögzítettük az *ALS* betegek *ALSFRS-R* pontszámait. A bulbáris és végtagi indulású csoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség az *ALSFRS-R* pontszámokban. A négy súlyos esetben az *ALSFRS-R* pontszámai rosszabbak voltak, és a vizsgálat előtti betegség időtartama is szignifikánsan hosszabb volt ( $p<0,0001$ ). Az adatokat a 3. táblázat foglalja össze, illetve a 10. ábra mutatja be.

Minden ALS beteg esetében közvetlenül a BR vizsgálatot megelőzően ENG, illetve EMG vizsgálat történt. ENG vizsgálat során az összes ALS beteg esetében a szenzoros idegek vezetési sebességei és amplitúdói megtartottak voltak. Egyik vizsgált ALS beteg esetében sem volt detektálható megnyúlt motoros disztális latencia, kondukción blokk vagy temporális diszperzió. EMG vizsgálat során az összes ALS betegek esetében folyamatos denerváció jelei voltak detektálhatóak, a betegek 80 %-ban fibrillatios potenciálok, 70 %-ban fasciculatios potenciálok, valamint a betegek 60 %-ban pozitív éles hullámok voltak regisztrálhatóak. A betegek 100 %-ban megnyúlt tartamú, magas amplitúdójú mozgató egység ponteciálok voltak detektálhatóak legalább egy vizsgált régióban, emellett betegek 40 %-ban szatellit potenciálok is rögzítésre kerültek.

**1. táblázat** Az ALS betegek általános jellemzői

	<b>ALS betegek</b>
<b>Betegek száma</b>	29
<b>Nő/Férfi</b>	12/17
<b>Életkor (év) (átlag±SD)</b>	67,86±10,21
<b>Betegségtartam (hónap) (átlag±SD)</b>	8,21±3,93
<b>ALSFRS-R (pontszám) (átlag±SD)</b>	33,13±6,72

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

A 2. táblázatban az R1, R2i és R2c válaszok latenciáit hasonlítjuk össze az ALS (összes ALS-beteg, N = 29), a Bell-paresis (jobb, bal), a myasthenia gravis, a diabeteses polyneuropathia és az egészséges kontrollcsoportok között. Az 7. ábra a fizioiógias, a 8. ábra a kóros BR regisztrátumot mutatja be. Az R1 és R2 válaszok (mind ipsi-, mind kontralaterális) a normál populációkban is szélsőséges amplitúdó-variabilitást mutatnak, melyek még egészséges alanyok esetében is individuálisan eltérőek lehetnek a különböző BR vizsgálatok során; ezért nem stabil paraméterei a BR vizsgálatnak.

**2. táblázat** Az R1, R2i és R2c válasz latenciák az egészséges kontrollcsoportban és az ALS- betegeknél más betegségekkel összehasonlítva.

A/ Az R1, R2i és R2c válasz latenciák az egészséges kontrollcsoportban és az ALS-betegeknél más betegségekkel összehasonlítva.

	ALS	Bell- paresis bal oldal	Bell-paresis bal jobb oldal	Myasthenia gravis (oculáris)	Myasthenia gravis (generalizált)	Diabeteses PNP	Egészséges kontroll csoport
<b>Betegek száma</b>	29	12	15	4	5	25	50
<b>Életkor (év) (átlag±SD)</b>	67,86±10,21	54±13,65	52,53±15,42	53,50±13,6	63,00±18,53	68,24±10,64	52,94±17,74
<b>Bal oldal</b>							
<b>R1</b>	12,17±0,40	15,63±1,1	12,01±0,10	13,10±0,47	12,76±0,78	12,23±0,15	12,07±0,14
<b>R2i</b>	41,93±2,05	46,58±2,62	35,37±0,99 +3 hiányzó	40,35±0,6	37,04±0,93	36,08±1,34	35,49±0,66
<b>R2c</b>	42,76±2,41 +2 hiányzó	35,65±0,68	47,54±1,58 +5hiányzó	40,63±1,05	37,44±0,81	36,86±1,73	35,41±0,80
<b>Jobb oldal</b>							
<b>R1</b>	12,00±0,26	12,06±0,17	15,14±0,94 +5 hiányzó	13,18±0,31	12,76±0,35	12,23±0,15	12,06±0,13
<b>R2i</b>	41,63±2,25	35,69±0,51	45,59±2,03 +5 hiányzó	40,18±0,69	37,40±0,65	38,42±1,60	35,48±0,53
<b>R2c</b>	42,78±1,30 +4 hiányzó	45,56±1,40	35,14±0,92 +3 hiányzó	40,38±0,68	37,94±1,67	38,10±1,75	35,55±1,03

B/ Az R1, R2i és R2c latenciák p-értékei a perifériás idegrendszer különböző betegségeiben és ALS betegeknél az egészséges kontrollhoz viszonyítva  $p < 0,05$

	ALS	Diabeteses PNP	Myasthenia gravis (generalizált)	Myastheni a gravis (oculáris)	Bell- paresis jobb oldal	Bell- paresis bal oldal
R1 bal	0,12	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,13	<0,0001
R2i bal	<0,0001	0,01	<0,0001	<0,0001	0,59	<0,0001
R2c bal	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,34

Egészséges kontroll csoport	R1 jobb	0,18	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,95	
	R2i jobb	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,22	
		<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,17	<0,0001	R2c jobb
<b>&lt;0,0001</b>								

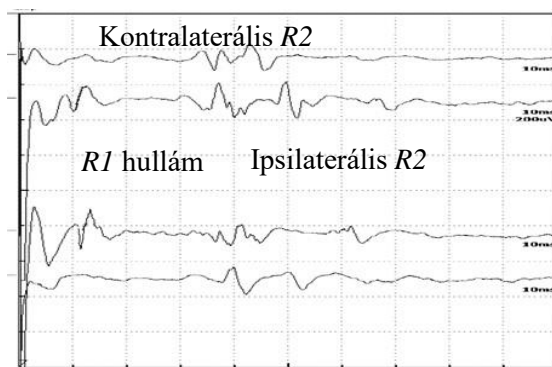
**Félkövér:** statisztikailag szignifikáns.

C/ Az R1, R2i és R2c latenciák p-értékei a perifériás idegrendszer különböző betegségeiben az ALS betegekhez viszonyítva  $p < 0,05$

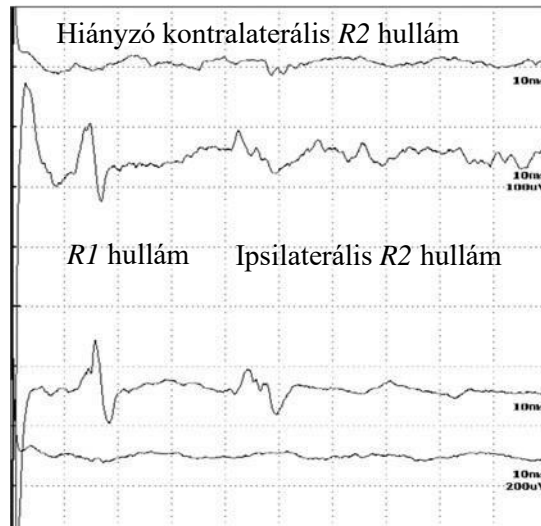
	Diabeteses PNP	Myasthenia gravis (generalizált)	Myasthenia gravis (oculáris)	Bell-paresis jobb oldal	Bell-paresis bal oldal
R1 bal	0,48*	0,01*	0,0001*	0,13	<0,0001*
R2i bal	<0,0001	<0,0001	0,14	<0,0001	<0,0001*
ALS R2c bal	<0,0001	<0,0001	0,096	<0,0001*	<0,0001
R1 jobb	0,0003*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,47*
R2i jobb	<0,0001	0,0002	0,21	<0,0001*	<0,0001
R2c jobb	<0,0001	<0,0001	0,0013	<0,0001	<0,0001*

**Félkövér:** statisztikailag szignifikáns, \* a latencia rövidebb az ALS-ben.

7. ábra BR vizsgálat, 32 éves női kontroll, fiziológias regisztrátum szemléltetése (saját ábra)



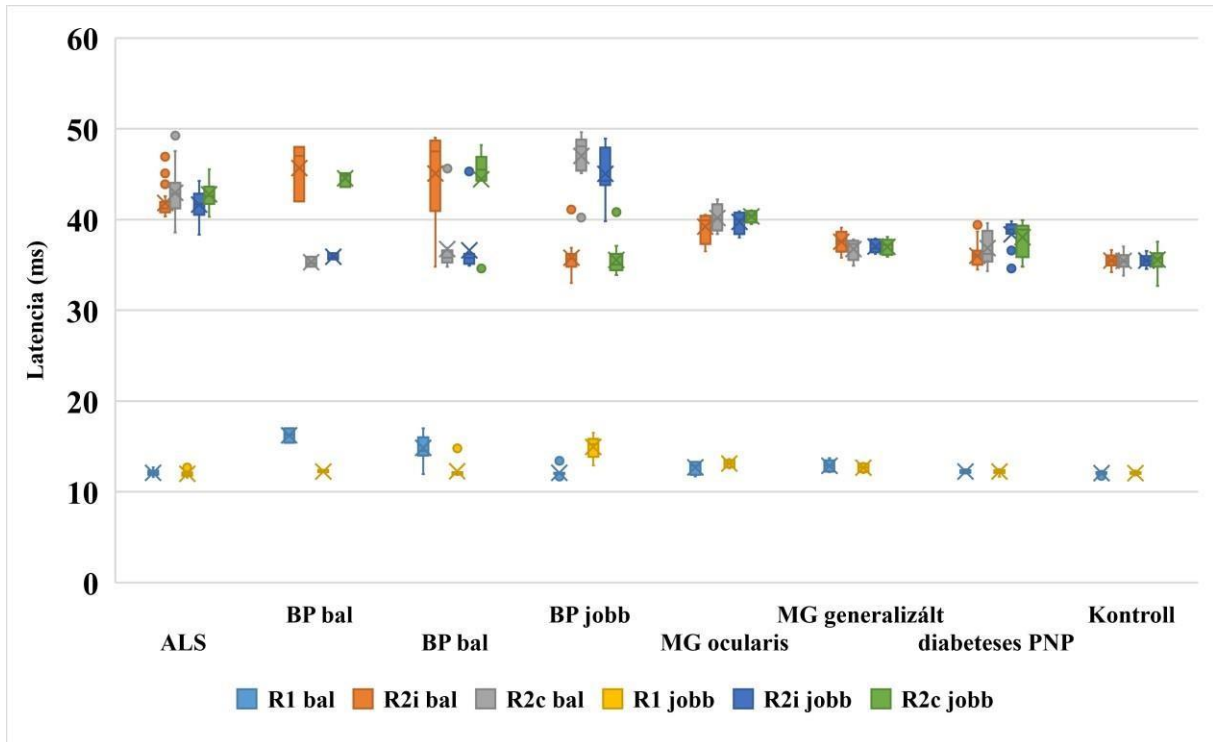
8. ábra BR vizsgálat, 56 éves ALS-ben szenvedő férfi beteg, hiányzó kontralaterális R2 válaszok szemléltetése (saját ábra)



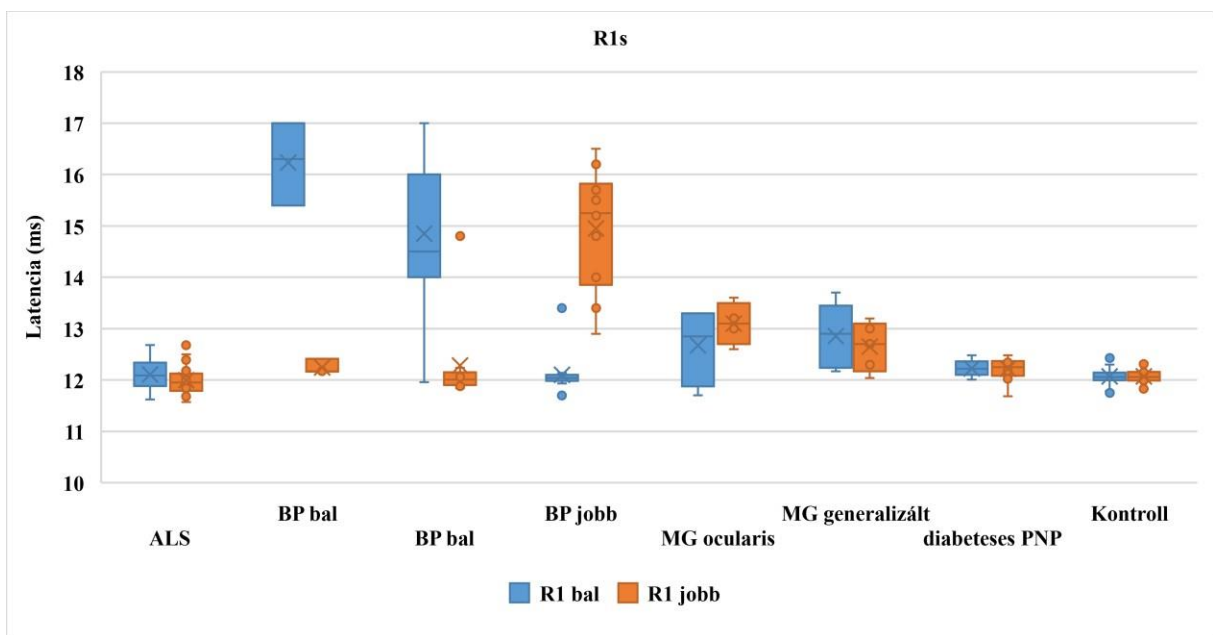
Minden vizsgált ALS beteg esetében statisztikailag szignifikánsan megnyúlt ipsilaterális és kontralaterális R2 válasz latenciák voltak regisztrálhatóak az egészséges kontrollokhöz képest ( $p < 0,001$ ) (2. táblázat). Ezzel szemben az R1 válaszok latenciáit tekintve ( $p_{\text{bal oldal}} = 0,12$ ,  $p_{\text{jobb oldal}} = 0,18$ ) nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az ALS-betegek esetében az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (2. táblázat, 9. ábra). Az egészséges kontrollok szignifikánsan fiatalabbak voltak, ezért az egészséges kontrollcsoportot életkor szerint további alcsoportokra osztottuk és elemeztük: a 65 év alatti és a 65 évnél idősebb betegek között nem volt szignifikáns különbség az eredményekben ( $p = 0,2$ ).

A 2. táblázatban összefoglaljuk a p-értékeket, és összehasonlítjuk az ALS-ben és különböző neurológiai betegségekben rögzített R-válaszok latenciáit az egészséges kontrollcsoport R-válaszaival. *Bell-paresisben*, az R1, az ipsilaterális R2 és a kontralaterális R2c válaszok latenciája megnövekszik. *Myasthenia gravisban* és *diabeteses polyneuropathiában* az összes R- hullám latenciája hosszabb, de ALS-ben csak az R2i és R2c értékek különböznek jelentősen a kontroll csoporthoz viszonyítva. Ezért az ALS és a többi vizsgált betegség közötti különbség az R1 válasz tekintetében volt (2. táblázat). Négy esetben az ALS diagnózisa a betegség előrehaladott stádiumában igazolódott, ezen betegek BR vizsgálata során a kontralaterális R2 hullámaik teljesen eltűntek, ezért nem lehetett kvantifikálni azokat (8. ábra), azonban az ALS diagnózisa szempontjából fontos a hiányzó válaszok rögzítése és értelmezése is, mivel az elmaradó R2c-válaszok az agytörzsi interneuronok fontosságát mutatják.

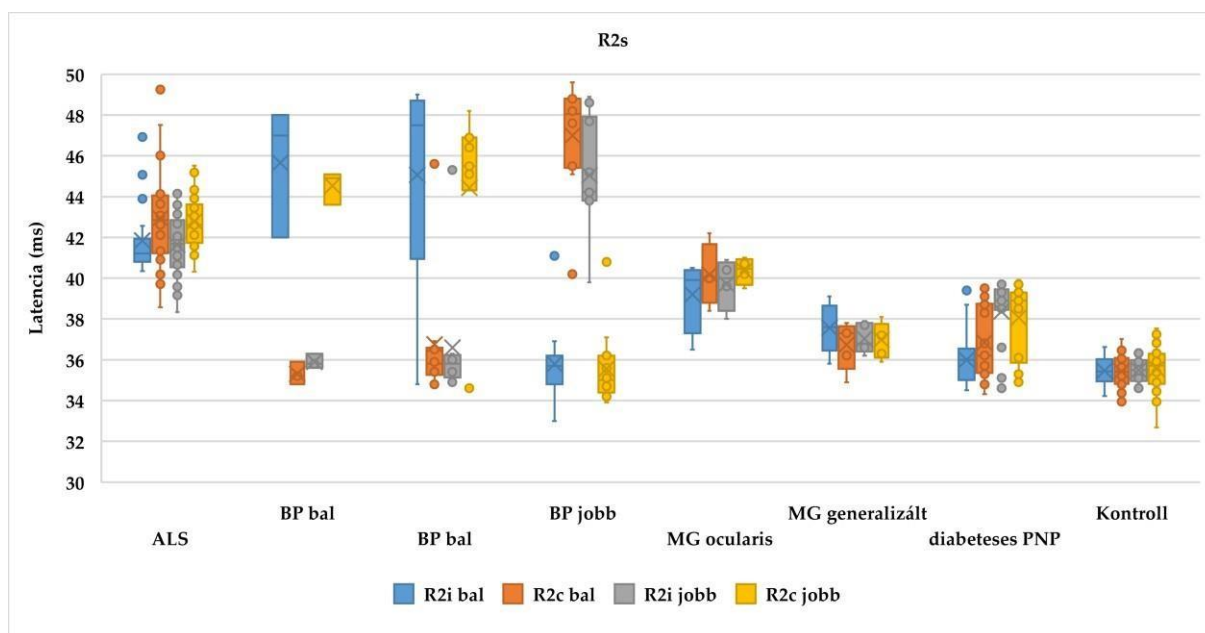
**9. ábra** (A) Az R1, R2i és R2c válaszok latenciái a perifériás idegrendszer különböző betegségeiben és az egészséges kontrolloknál az ALS-hez viszonyítva (ALS: amyotrophiás lateralsclerosis, BP bal: bal oldali Bell-paresis, BP jobb: jobb oldali Bell-paresis, MG: myasthenia gravis, PNP: polineuropathia). (B) R1 válasz latenciák különböző betegségekben (tengely változott). (C) R2 válasz latenciák különböző betegségekben (tengely változott). (A)



(B)



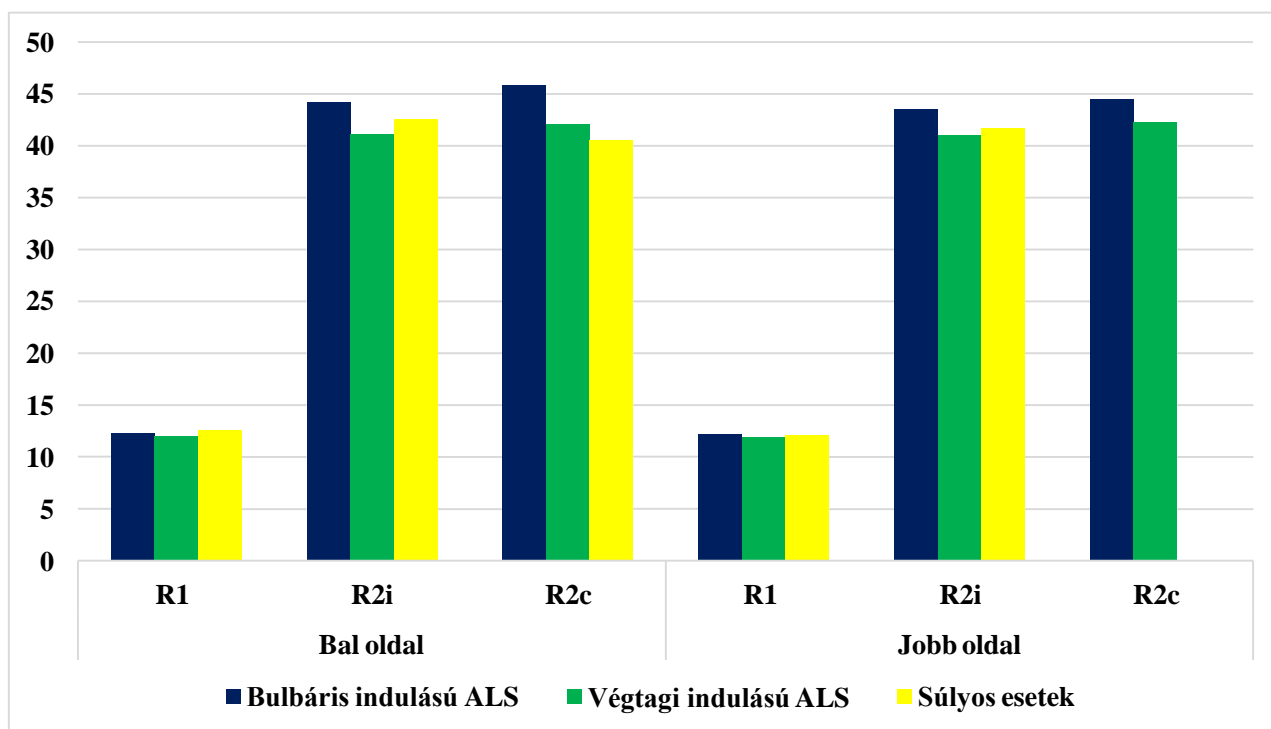
(C)



3. táblázat Az alcsoportok jellemzői és eredményei (*p*-értékek a következőknek megfelelően: bulbáris kezdet: *b*; végtagi kezdet: *v*; súlyos esetek: *s*)  $p < 0,05$

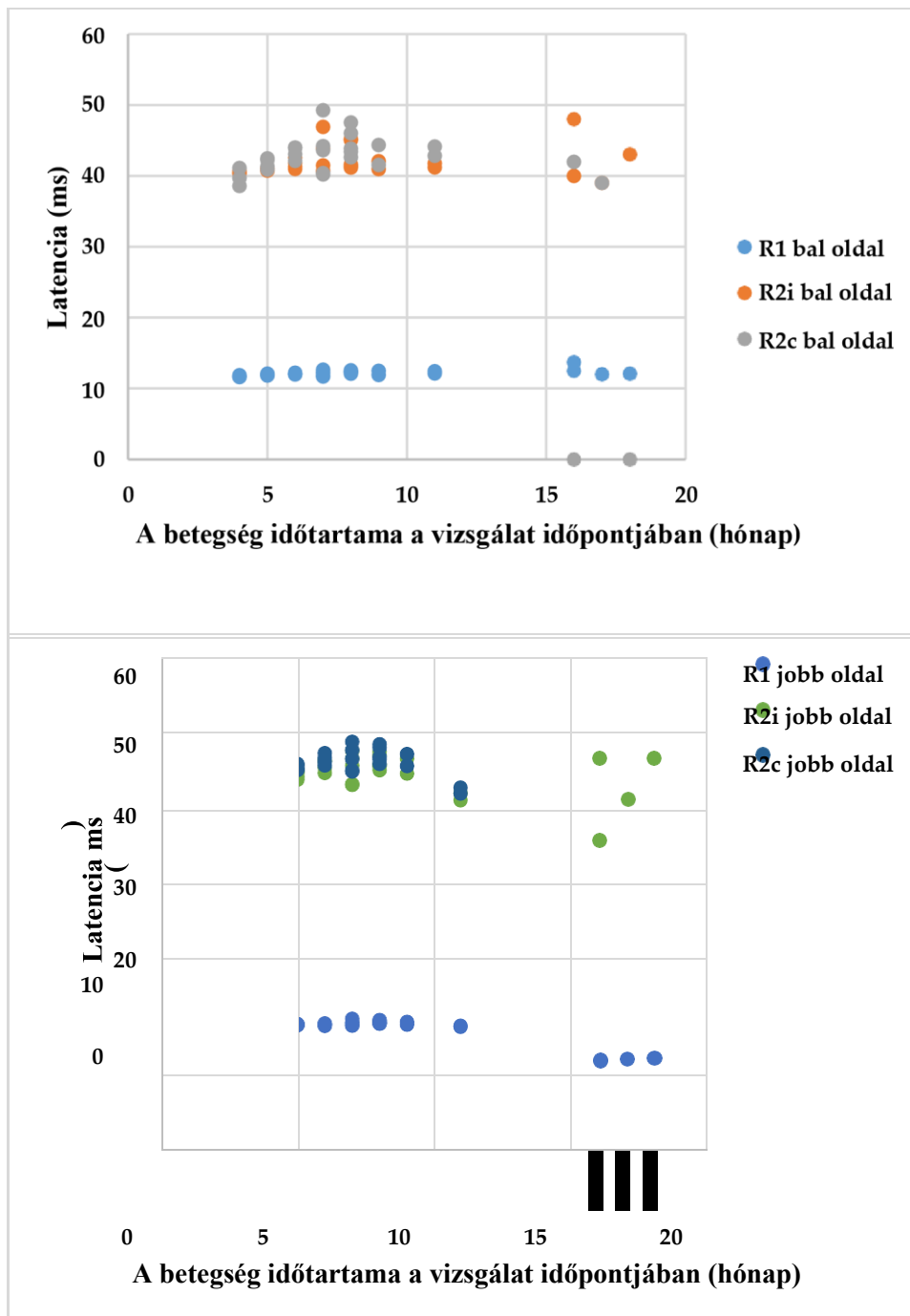
	Bulbáris indulású	<i>p</i> ( <i>b-v</i> )	<i>p</i> ( <i>b-s</i> )	Végtagi indulású	<i>p</i> ( <i>v-s</i> )	Súlyos esetek
Betegek száma	6			19		4
Nő/Férfi	4/2			6/13		2/2
Életkor (év)(átlag±SD)	57,5±13,91	<b>0,004</b>	0,099	70,32±6,98	0,72	71,75±9,25
Betegség tartam /hónap/ (átlag±SD)	7±0,89	0,82	<b>&lt;0,0001</b>	6,79±2,2	<b>&lt;0,0001</b>	16,75±0,96
<b>Bal oldal</b>	<i>R1</i> 12,31±0,28	<b>0,04</b>	0,45	12,04±0,26	0,02	12,58±0,78
	<i>R2i</i> 44,24±1,88	<b>&lt;0,0001</b>	0,38	41,07±0,45	0,12	42,5±4,04
	<i>R2c</i> 45,82±2,2	<b>0,0001</b>	<b>0,005</b>	42,03±1,6	0,11	40,5±2,12
<b>Jobb oldal</b>	<i>R1</i> 12,21±0,38	<b>0,016</b>	0,56	11,92±0,18	0,13	12,08±0,22
	<i>R2i</i> 43,48±0,63	<b>0,0002</b>	0,4	41,05±1,27	0,65	41,63±5,29
	<i>R2c</i> 44,48±0,83	<b>&lt;0,0001</b>	N/A	42,25±0,89	N/A	0
<b>ALSFRS-R (átlag±SD)</b>	33±5,02	0,24	0,0017	35,74±4,83	<b>&lt;0,0001</b>	21,0±0,82

10. ábra Az *R1*, a *R2i* és *R2c* válaszok latenciáinak összehasonlítása az ALS betegek különböző alcsoportjaiban (bulbáris, spinális, súlyos esetek). Az *R1* megkímélt, az *R2i*, *R2c* megnyúlt a bulbáris és végtagi indulású csoportokban, a súlyosban az *R2c* eseténként nem váltható ki.



Ha az *R1* és az *R2* válaszok latenciáit az *ALS* első tüneteinek megjelenése és a *BR* vizsgálat kezdetéig tartó időtartam fényében vizsgáljuk, Spearman-féle rangkorreláció alkalmazásával pozitív korreláció mutatható ki:  $\rho = 0,5$ ,  $p = 0,007$ ;  $\rho = 0,18$ ,  $p = 0,25$ ;  $\rho = 0,02$ ,  $p = 0,39$ ;  $\rho = 0,35$ ,  $p = 0,07$ ;  $\rho = 0,18$ ,  $p = 0,25$ ; és  $\rho = 0,47$ ,  $p = 0,01$  a bal oldali *R1*, bal oldali *R2i*, bal oldali *R2c*, jobb oldali *R1*, jobb oldali *R2i*, illetve jobb oldali *R2c* esetében (11. ábra). A szignifikáns korrelációk ellenére az  $r$  értékek alacsonyak, így óvatos értelmezésre van szükség.

**11.** A BR válaszok paramétereit ( $R1$ ,  $R2i$ ,  $R2c$  latenciák) és a betegség időtartama közötti összefüggések ábrázolása



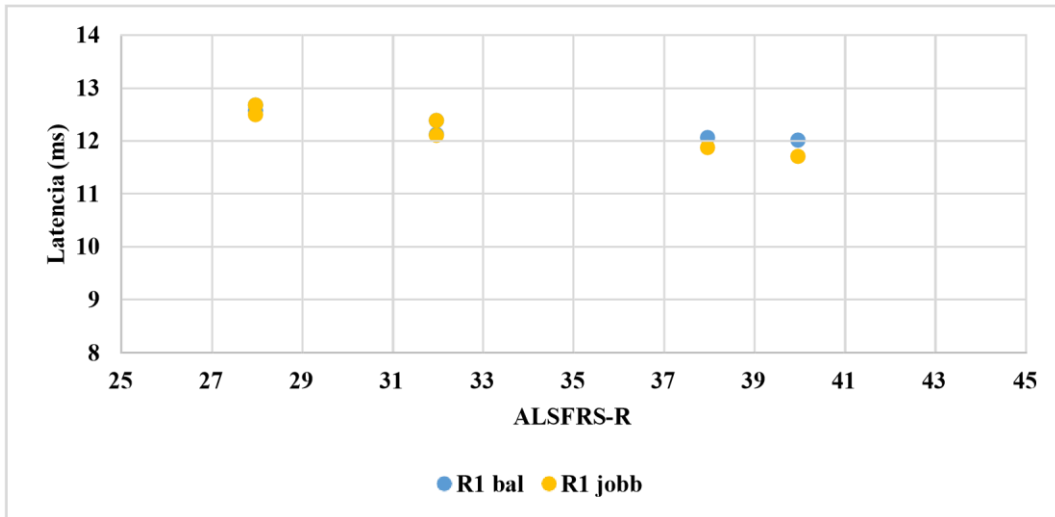
Az ALSFRS-R pontszám használatával jobban lehetett értékelni a funkcionális állapotot, ezért ezt használtuk az  $R1$ ,  $R2i$  és  $R2c$  latenciák összehasonlítására. A 6. ábrán az egyes betegek  $BR$  paramétereit az ALSFRS-R státuszuk szerint láthatók: hosszabb  $R2$  paramétereket figyeltünk meg, míg az  $R1$  azonos volt mind a bulbárisan (12A ábra), mind a végtagon (12C. ábra) kezdődő ALS alcsoportokban. Spearman-féle rangkorrelációt számítottunk ki az ALSFRS-R és a  $BR$

## ábra

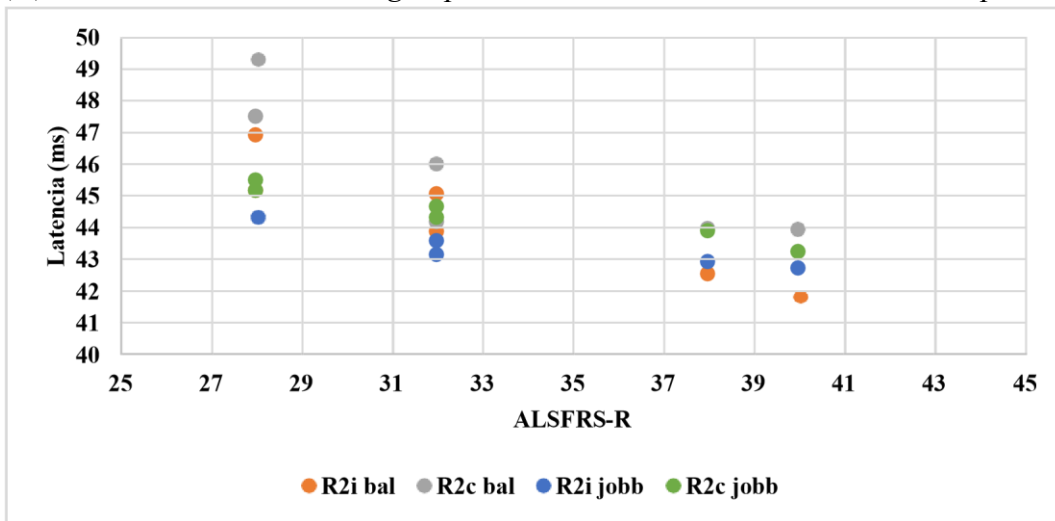
latenciák közötti kapcsolat értékelésére. Negatív korrelációt találtunk a változók között. Az ALS-ben szenvedő összes betegnél az alábbi eredményeket kaptuk: *RI* bal oldali latencia:  $\rho = -0,95$ ,  $p < 0,0001$ , *R2i* bal oldali latencia:  $\rho = -0,61$ ,  $p = 0,001$ , *R2c* bal oldali latencia:  $\rho = 0,82$ ,  $p < 0,0001$ , *RI* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,90$ ,  $p < 0,0001$ , *R2i* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,83$ ,  $p < 0,0001$ , *R2c* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,80$ ,  $p < 0,0001$ , az eredmények azt mutatják, hogy a bal oldali *RI* latencia és az *ALSFRS-R* között nagyon erős negatív korreláció van, míg a jobb oldali latenciák esetében erős pozitív korrelációk figyelhetők meg. A bulbáris kezdetű betegek esetében az alábbi eredményeket kaptuk: *RI* bal oldali latencia:  $\rho = 0,90$ ,  $p = 0,005$ , *R2i* bal oldali latencia:  $\rho = 0,93$ ,  $p = 0,002$ , *R2c* bal oldali latencia:  $\rho = 0,84$ ,  $p = 0,017$ , *RI* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,96$ ,  $p = 0,0008$ , *R2i* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,94$ ,  $p = 0,002$ , *R2c* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,97$ ,  $p = 0,0004$ , az eredmények arra utalnak, hogy a bulbáris tünetekkel kezdődő ALS betegek esetében mindegyik latencia és az *ALSFRS-R* között erős pozitív korreláció van. A végtag kezdetű betegek esetében az alábbi eredményeket kaptuk: az *RI* bal oldali latencia:  $\rho = 0,99$ ,  $p < 0,0001$ , *R2i* bal oldali latencia:  $\rho = 0,96$ ,  $p < 0,0001$ , *R2c* bal oldali latencia:  $\rho = 0,98$ ,  $p < 0,0001$ , *RI* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,98$ ,  $p < 0,0001$ , *R2i* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ , *R2c* jobb oldali latencia:  $\rho = 0,97$ ,  $p < 0,0001$ , ezen eredmények arra utalnak, hogy a végtag kezdetű ALS betegek esetében mindegyik latencia és az *ALSFRS-R* között nagyon erős pozitív korreláció van. Az egyes p-értékek mind azt jelzik, hogy az eredmények statisztikailag szignifikánsak (12. ábra).

12. Az ALS betegek R1, R2i és R2c válasz latenciái összevetve az ALSFRS-R értékekkel  
(Az egyes ábrák tengelyeinek lépték különbözők)

(A) Bulbáris indulású betegcsoport R1 válasz latenciák és az ALSFRS-R pontszámok

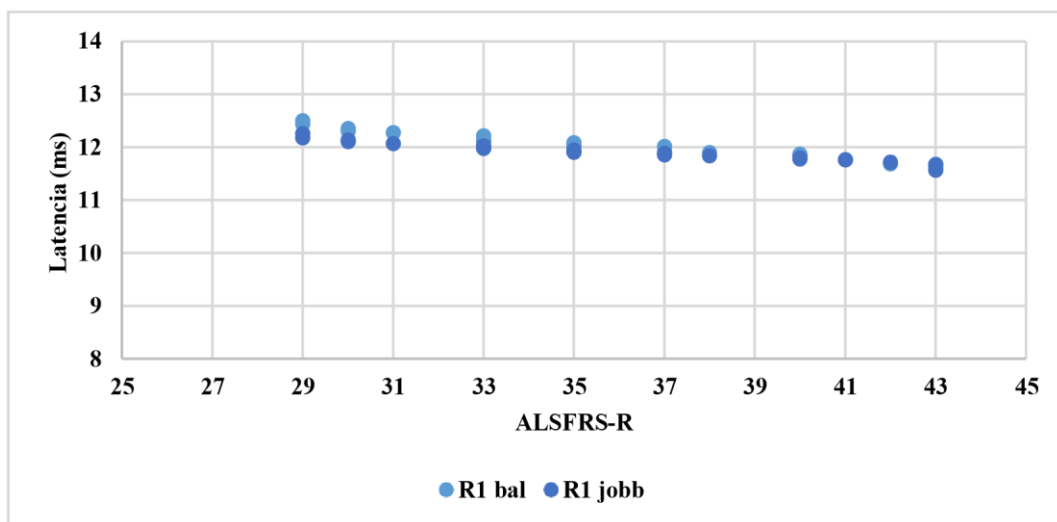


(B) Bulbáris indulású betegcsoport R2 válasz latenciák és az ALSFRS-R pontszámok

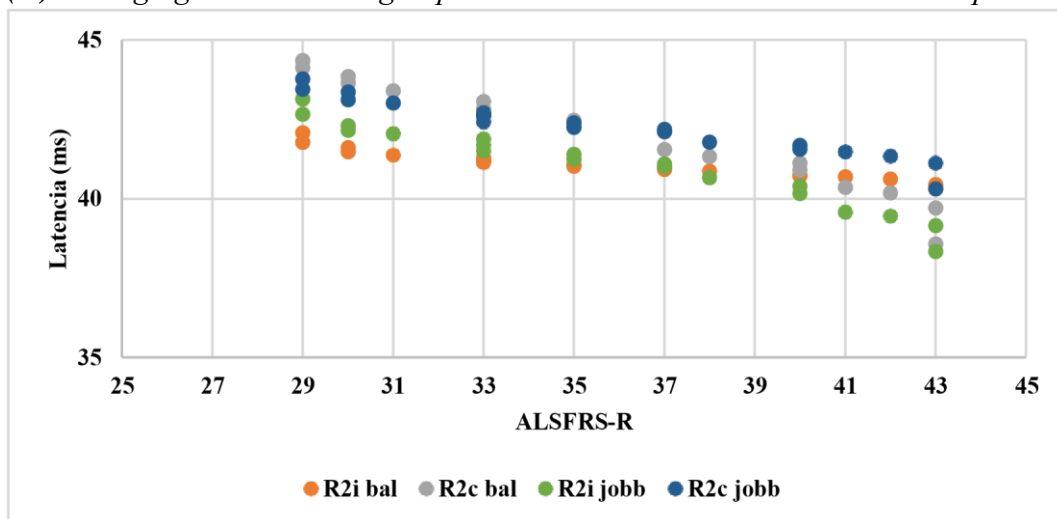


(C) Végtagi indulású betegcsoport R1 válasz latenciák és az ALSFRS-R pontszámok

ábra



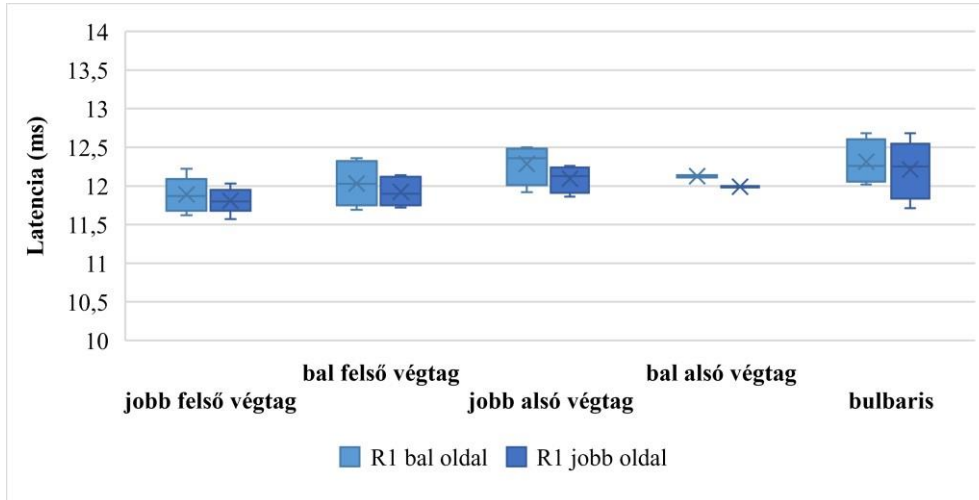
(D) Végtagi indulású betegcsoport R2 válasz latenciák és az ALSFRS-R pontszámok



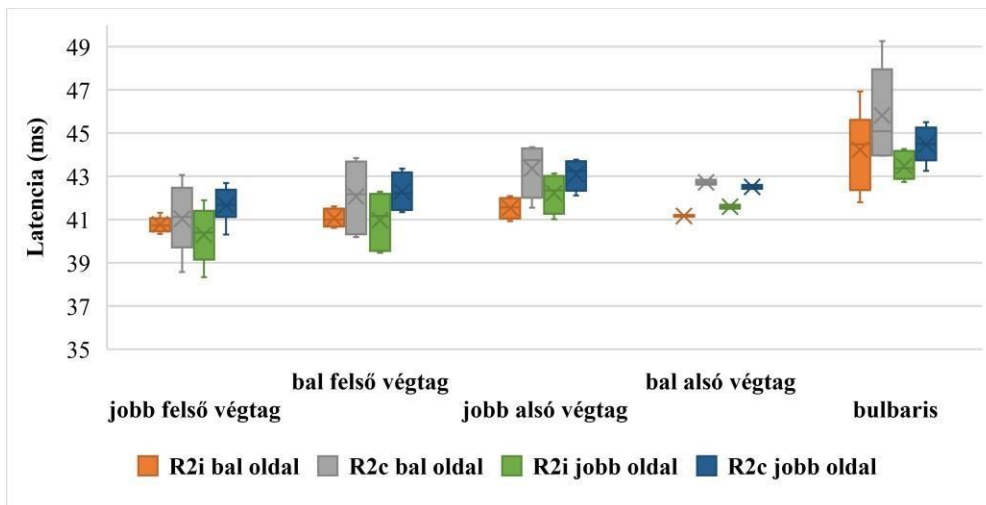
Az ALS klinikai tünetei általában aszimmetrikusak jelentkeznek, és ez az aszimmetria a tünetek súlyosbodása során is megfigyelhető a betegség későbbi stádiumaiban is. Az adataink precízebb értékelése céljából a végtagi tünetekkel induló ALS csoporton belül további alcsoportokat alakítottunk ki annak fényében, hogy melyik végtagon jelentek meg elsőnek a kórkép klinikai tünetei. Ez alapján jobb felső végtagi indulású, bal felső végtagi indulású, jobb alsó végtagi indulású és bal alsó végtagi indulású csoportokat hoztunk léte. A 4. táblázatban az alcsoportok demográfiai és klinikai adatai, valamint az R válasz latenciák értékei kerültek feltüntetésre. A csoportok elemszámai nem voltak egyenlők, mivel valós körülményeket tükröztek. A 13A. és 13B. ábrán az R1, R2i és R2c válaszok latenciái láthatók a különböző alcsoportokban. A jobb felső végtagi indulású és a jobb alsó végtagi indulású alcsoportokat összehasonlítva minden paraméter szignifikánsan különbözött az R válaszpotenciálok tekintetében.

**13.** Az R1 és az R2 válaszok latenciái a végtagi indulású ALS betegek egyes alcsoportjaiban

**(A)** Az R1 válaszok latenciái a végtagi indulású ALS-es betegek alcsoportjaiban (jobb és bal oldal, felső és alsó végtagi kezdet).

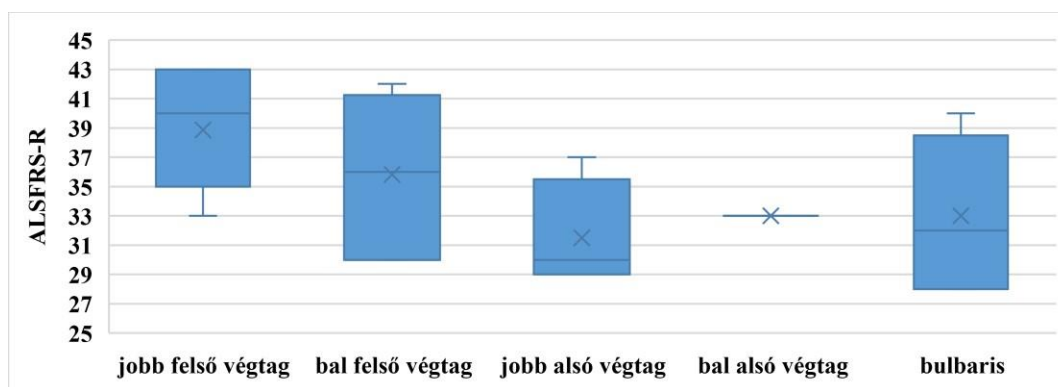


**(B)** Az R2i és R2c válaszok latenciái a végtagi indulású ALS betegek alcsoportjaiban (jobb és bal oldal, felső és alsó végtagi kezdet).



**(C)** Az ALSFRS-R pontszámok az egyes alcsoportokban (jobb felső végtag, bal felső végtag, jobb alsó végtag, bal alsó végtag, bulbáris) függvényében.

ábra



Eredményeink alapján a jobb felső végtagi indulású ALS betegek funkcionális állapota volt a legjobb, míg a jobb alsó végtagi indulású, illetve a bulbárisan jelentkező betegeké a legrosszabb (13C ábra).

**4. táblázat** A végtagi tünetekkel induló ALS-betegek alcsoportjainak demográfiai és klinikai adatai az R válaszok függvényében (JF: jobb felső végtag, BF: bal felső végtag, JA: jobb alsó végtag, BA: bal alsó végtag).

		Jobb felső végtag	<i>p</i> (JF-BF)	<i>p</i> (JF-JA)	<i>p</i> (JF-BA)	Bal felső végtag	<i>p</i> (BF-JA)	<i>p</i> (BF-BA)	Jobb alsó végtag	<i>p</i> (JA-BA)	Bal alsó végtag
Betegek száma		7				6			4		2
Életkor (év)(átlag±SD)		69,14±7,8	0,79	0,98	0,27	70,17±5,46	0,83	0,24	69,25±7,37	0,33	77±9,9
Betegségtartam (hónap) (átlag±SD)		5,43±1,72	0,22	<b>0,02</b>	0,44	7±2,61	0,35	0,88	8,5±1,73	0,78	7,5±,7,1
Bal oldal	R1	11,89±0,21	0,32	<b>0,02</b>	0,17	12,03±0,27	0,17	0,64	12,29±0,26	0,46	12,13±0,02
	R2i	40,78±0,34	0,18	<b>0,014</b>	0,16	41,07±0,4	0,14	0,72	41,54±0,5	0,39	41,18±0,05
	R2c	41,03±1,53	0,25	<b>0,03</b>	0,18	42,07±1,56	0,21	0,59	43,36±1,27	0,55	42,73±0,16
Jobb oldal	R1	11,81±0,16	0,26	<b>0,02</b>	0,17	11,92±0,17	0,16	0,6	12,09±0,17	0,48	11,99±0,01
	R2i	40,29±1,23	0,33	<b>0,024</b>	0,19	40,98±1,22	0,12	0,52	42,22±0,91	0,42	41,6±0,13
	R2c	41,65±0,79	0,18	<b>0,015</b>	0,18	42,29±0,83	0,16	0,72	43,09±0,72	0,35	42,52±0,13
ALSFRS-R (átlag±SD)		38,86±3,8	0,25	<b>0,013</b>	N/S	35,83±5,19	0,19	N/S	31,5±3,79	N/S	33±0

N/K: nem számszerűsíthető

## 5.2 Az SFEMG vizsgálat szerepe az ALS diagnosztikájában és a prognózis megítélésében

### 5.2.1. A SFEMG vizsgálatba bevont betegek általános jellemzői

Az SFEMG vizsgálatba bevont 26 ALS beteg közül 12 fő nő volt, a medián életkoruk 62 év volt (45-78 év) és 14 fő férfi volt, a medián életkoruk 60 év volt (39-84 év) volt. Az egészséges kontrollcsoport (N = 26) 12 nőből és 14 férfiből állt, tagjai életkor és nem szerint illeszkedtek a vizsgálati mintához. Két csoportot alakítottunk ki az ALS első klinikai tüneteinek megjelenése alapján. A vizsgált betegek közül 8 esetben a klinikai tünetek a bulbáris régióban kezdődtek, míg 18 betegnél a végtagokban jelentkeztek először. Az első tünetek megjelenésétől a vizsgálat időpontjáig eltelt idő a bulbáris csoportban átlagosan 6,5 hónap, míg a végtagi csoportban átlagosan 5,9 hónap volt. Minden ALS beteg esetében az ENG, illetve hagyományos EMG vizsgálatot végeztünk közvetlenül az SFEMG vizsgálatokat megelőzően. Az ENG vizsgálat során az összes ALS beteg szenzoros idegvezetési sebességei és amplitúdói megtartottak voltak, emellett a vizsgálatok során nem volt regisztrálható szignifikánsan megnyúlt motoros disztális latencia vagy kondukciós blokk jelenléte, valamint nem volt regisztrálható temporális diszperzió sem. A m. ED tekintetében hagyományos EMG vizsgálattal nem volt neurogén vagy myogén károsodásra utaló elektrofiziológiai eltérés. Az EMG vizsgálat során minden ALS beteg esetében zajló denervációra utaló neurofiziológiai jelek voltak kimutathatóak legalább egy vizsgált régióban. A betegek 78%-ánál fibrillációs potenciálok, 70%-ánál fasciculációs potenciálok, illetve 70%-ánál pozitív éles hullámok voltak regisztrálhatóak. Minden betegnél legalább egy vizsgált régióban megnyúlt tartamú, magas amplitúdójú mozgató egység potenciálokat észleltünk, továbbá a betegek 50%-ánál szatellit potenciálokat is rögzítettünk. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket az alcsoportok között a nemek megoszlása és a betegség időtartama tekintetében. A bulbáris csoportban a betegek átlagosan több mint 10 évvel voltak fiatalabbak a végtagi kezdetű ALS csoport tagjaihoz képest. A bulbáris indulású és végtagi kezdetű ALS alcsoportjainak, illetve a funkcionális skálák összehasonlításakor szignifikáns különbségek figyelhetők meg az ALSFRS-R pontszámok tekintetében. Az SFEMG során vizsgált ALS betegek demográfiai és klinikai adatait, valamint az ALSFRS-R és az m. ED-re vonatkoztatott MRC skála pontszámait az 5. táblázat foglalja össze.

**5. táblázat:** A vizsgált ALS-betegek különböző alcsoportjainak jellemzői ( $p < 0,05$ )

	Bulbáris indulású	Végtagi indulású	<i>p</i>
<b>Betegek száma</b>	8	18	—
<b>Nő/Férfi</b>	5/3	7/11	0,27
<b>Életkor (év) (átlag ± SD)</b>	57,50 ± 10,00	68,00 ± 11,00	<b>0,015</b>
<b>Betegség tartam (hónap)</b>	6,50 ± 1,20	5,94±1,51	0,42
<b>(átlag ± SD)</b>			
<b>ALSFRS-R (átlag ± SD)</b>	30,40 ± 2,13	34,10 ± 4,70	<b>0,048</b>
<b>(minimum; maximum)</b>	(30,00; 34,00)	(28,00; 43,00)	
<b>MRC pontszám a bal m. ED esetében</b>	4,10 ± 0,83	4,05± 0,73	0,85
<b>(átlag ± SD)</b>			0,36
<b>MRC pontszám a jobb m. ED esetében</b>	4,25 ± 0,88	3,89± 0,83	
<b>(átlag ± SD)</b>			

A félkövér értékek statisztikailag szignifikáns *p*-értékeket jelölnek.

Figyelembe véve, hogy az *ALS* tünetei jellemzően aszimmetrikusak, adataink összehasonlítása érdekében további alcsoportokat hoztunk létre a végtagon kezdődő kategórián belül. Ezekbe az alcsoportokba olyan betegek tartoztak, akiknek a jobb felső végtagja (JF), bal felső végtagja (BF), jobb alsó végtagja (JA) és bal alsó végtagja (BA) volt érintett elsőnek az *ALS* klinikai megjelenése során. Minden vizsgált betegünk jobbkezes volt, így nem hoztunk létre domináns - és nem domináns végtagi csoportokat. A végtagi indulású *ALS* betegek alcsoportjaiban rögzített paramétereket a 2. táblázat mutatja be.

Az *ALSFRS-R* alapján A BF és JF csoportok összehasonlításakor nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget. Ugyanakkor szignifikáns különbségeket figyeltünk meg, amikor a BF csoportot hasonlítottuk össze az összes többi alcsoporttal. Hasonlóképpen szignifikáns különbséget találtak a JF csoportok között.

Ezen eredmények alapján a BF alcsoportba tartozó *ALS* betegek mutatták a legenyhébb klinikai tüneteket, míg a bulbáris alcsoportba tartozó betegeknél voltak legsúlyosabbak voltak az *ALS* klinikai tünetei. Az alcsoportokat az *m. ED MRC*-erősségi pontszáma alapján is összehasonlítottuk, mind a bal, mind a jobb oldalon, az alcsoportok közötti különbségek nem voltak szignifikánsak mértékűek, a *m. ED MRC*-pontszámai tekintetében (5. és 6. táblázat).

**6. táblázat:** Az *ALS* betegek jellemzői a különböző alcsoportokban. A sorokon belül a *p*- értékeket az alcsoportok között számoltuk ki. ( $p < 0,05$ )

<b>Primer tünetek lokalizációja</b>	<b>Bulbáris</b>	<b>Jobb felső végtag</b>	<b>Bal felső végtag</b>	<b>Jobb alsó végtag</b>	<b>Bal alsó végtag</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Betegek száma</b>	8	5	4	4	5	—
<b>Nő/férfi</b>	5/3	2/3	1/3	2/2	1/4	0,56
<b>Életkor (év) (átlag ± SD)</b>	57,5 ± 10,0	67 ± 11,81	69,75 ± 5,35	64,5 ± 15,79	70,4 ± 12,83	0,21
<b>Betegség tartam (hónap) (átlag ± SD)</b>	6,5 ± 1,2	5,4 ± 1,52	5,75 ± 1,26	7,25 ± 0,50	5,6 ± 1,67	0,19
<b><i>ALSFRS-R</i> (átlag ± SD)</b>	30,4 ± 2,13	35,8 ± 4,68	38,75 ± 2,87	31,5 ± 3,48	30,8 ± 2,17	<b>0,008</b>
<b><i>MRC</i> pontszám a bal <i>m. ED</i> esetében (átlag ± SD)</b>	4,61 ± 0,83	4,4 ± 0,54	4,5 ± 0,57	4,25 ± 0,5	3,8 ± 0,45	0,4

<b>MRC pontszám a jobb m.</b>	4,25 ±	4,2 ±	4,25 ±	3,25 ± 1	3,8 ±	0,29
<b>ED esetében (átlag ± SD)</b>	0,88	1,09	0,5		0,84	

---

A félkövér értékek statisztikailag szignifikáns p-értékeket jelölnek.

### 5.2.2. A SFEMG vizsgálat eredményei az ALS betegek különböző csoportjaiban

Az összes ALS-beteg (N= 26) SFEMG-vizsgálatából kapott értékeket a három vizsgált izomban (*m. extensor digitorum*, *m. frontalis* és *m. orbicularis oculi*) összehasonlítottuk az egészséges kontrollcsoporttal (N = 26) (7. táblázat). Szignifikáns különbségeket találtunk az átlagos *jitter*, a megnyúlt *jitter* százalékos aránya, az *FD* és a *blokk* százalékos aránya tekintetében (7. táblázat). A 7. táblázatban részletesen bemutatjuk ezeket a paramétereket a bulbáris és a végtagi tünetekkel rendelkező csoportokban; az *extensor digitorum* izomban az egyetlen szignifikáns különbség az átlagos *jitter* és a megnyúlt *jitter* százalékos aránya alapján volt kimutatható.

Az ALSFRS-R és a *m. ED* SFEMG-vizsgálatának eredményeit összehasonlítva szignifikáns negatív korrelációt találtunk mind a megnyúlt *jitter* % ( $r = -0,953$ ) (14. ábra), mind a *blokk* % tekintetében ( $r = -0,829$ ) (15. ábra) ( $p < 0,001$  minden esetben). Az *FD* pozitívan korrelált az ALSFRS-R-rel ( $r = 0,919$ ,  $p < 0,001$ ) (16. ábra). Minden eredmény nagyon erős korrelációt mutatott. Szignifikáns korrelációt észleltünk a megnyúlt *jitter* % és az *FD* között is ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) (17. ábra).

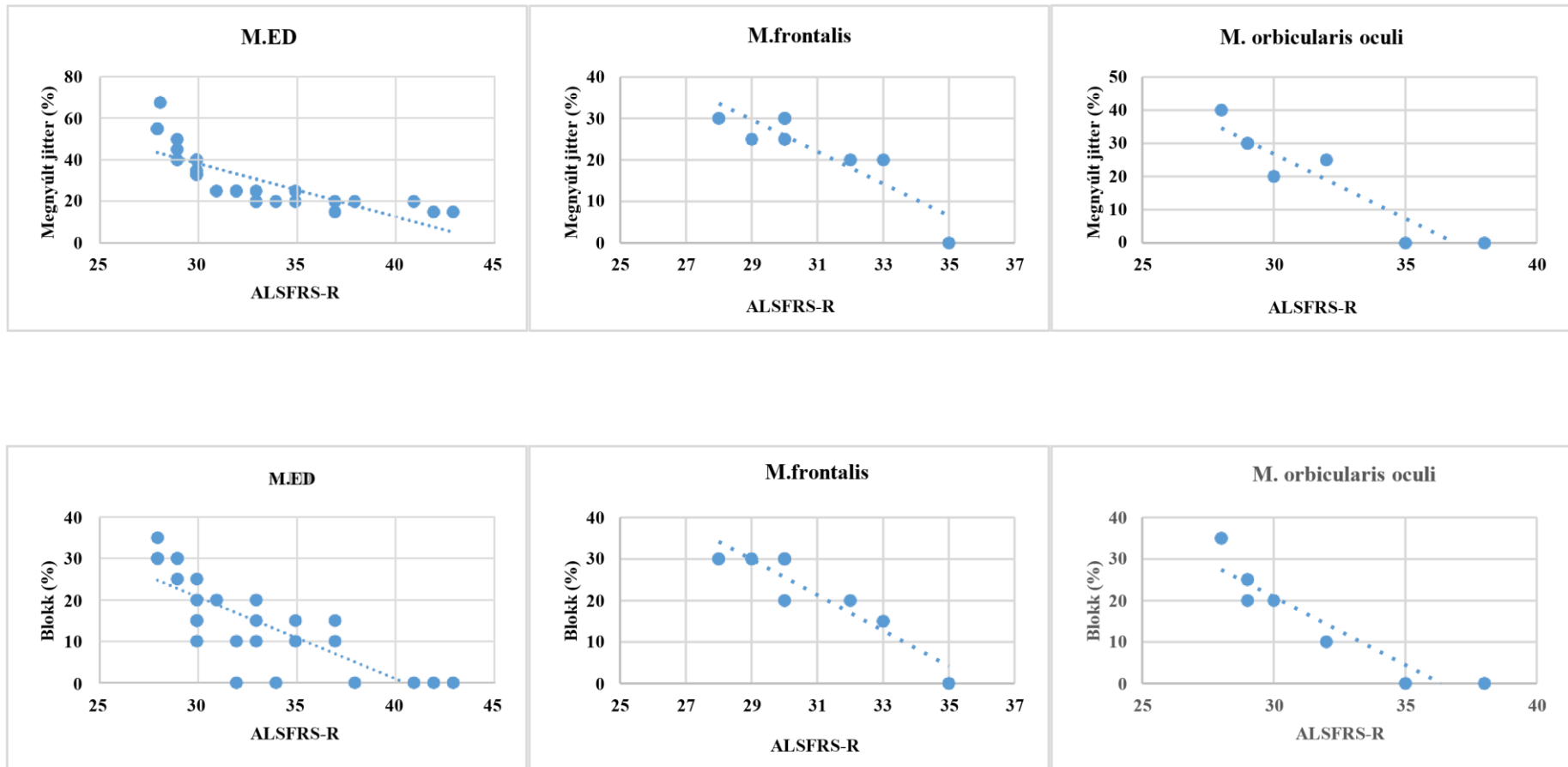
Mivel a *m. ED* esetében az SFEMG vizsgálatot minden esetben jobb oldalon végeztük el, ezért az SFEMG paraméterek elemzését elvégeztük a JF indulású ALS betegcsoport nélkül is, az eredményeket a 8. táblázat szemlélteti.

7. táblázat: SFEMG paraméterek a vizsgált ALS betegek és egészséges kontrollok esetében ( $p < 0,05$ )

ED izom	Átlag <i>jitter</i> (ms)	Megnyúlt <i>jitter</i> %	Blokk %	FD
Egészséges kontroll (N = 26)	32,5 ± 2,8	0%	0%	1,3 ± 0,1
ALS beteg (N = 26)	54,4 ± 4	30,9% ± 14,2%	15,4% ± 10,7	2,6 ± 0,45
<i>p</i> -érték	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Bulbáris-indulású</i> (N = 8)	56,74 ± 4,42	39,38 ± 16,69%	16,88 ± 11,93%	2,38 ± 0,35
<i>Végtag-indulású</i> (N = 18)	53,34 ± 3,4	27,11% ± 11,59%	14,72% ± 10,36%	2,66 ± 0,47
<i>p</i> -érték	0,04	0,039	0,64	0,15
Orbicularis oculi izom	Átlag <i>jitter</i> (ms)	Megnyúlt <i>jitter</i> %	Blokk %	FD
Egészséges kontroll (N = 26)	35,7 ± 2,8	0%	0%	1,2 ± 0,1
ALS beteg (N = 7)	51,5 ± 3,0	23,6% ± 11,1%	15,7% ± 37	2,2 ± 0,23
<i>p</i> -érték	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Bulbáris-indulású</i> (N = 2)	53,4 ± 3,39	32,5 ± 10,61%	22,5 ± 17,68%	2,1 ± 0,28
<i>Végtag-indulású</i> (N = 5)	42,68 ± 13,86	26,67% ± 5,77%	13,0% ± 12,04%	2,2 ± 0,23
<i>p</i> -érték	0,35	0,37	0,43	0,64
Frontalis izom	Átlag <i>jitter</i> (ms)	Megnyúlt <i>jitter</i> %	Blokk %	FD
Egészséges kontroll (N = 26)	37,9 ± 2,6	0%	0%	1,3 ± 0,13
ALS beteg (N = 8)	51,24 ± 2,4	23,75% ± 6,94%	23,13% ± 8%	2,14 ± 0,15
<i>p</i> -érték	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Bulbáris-indulású</i> (N = 4)	51,78 ± 1,16	26,25 ± 4,79%	27,5 ± 5,0%	2,18 ± 0,13
<i>Végtag-indulású</i> (N = 4)	45,7 ± 13,2	25,0% ± 5,0%	18,75% ± 8,54%	2,1 ± 0,18
<i>p</i> -érték	0,39	0,73	0,13	0,5

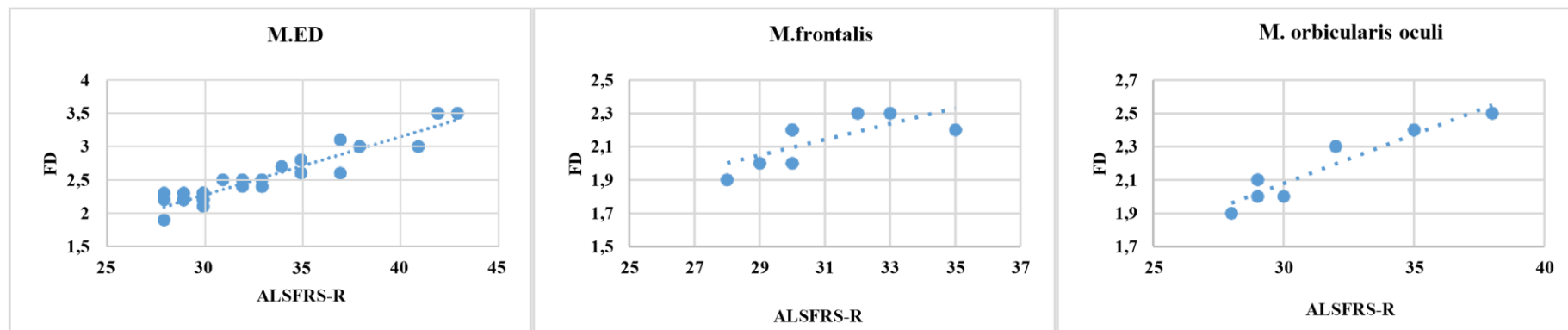
A félkövér értékek statisztikailag szignifikáns p-értékeket jelölnek.

14. ábra: Összefüggés az ALSFRS-R és a vizsgált izmok megnyúlt jiffter % között (m. ED:  $p < 0,0001$ , m. frontalis:  $p = 0,02$ , m. orbicularis oculi:  $p < 0,0001$ ).

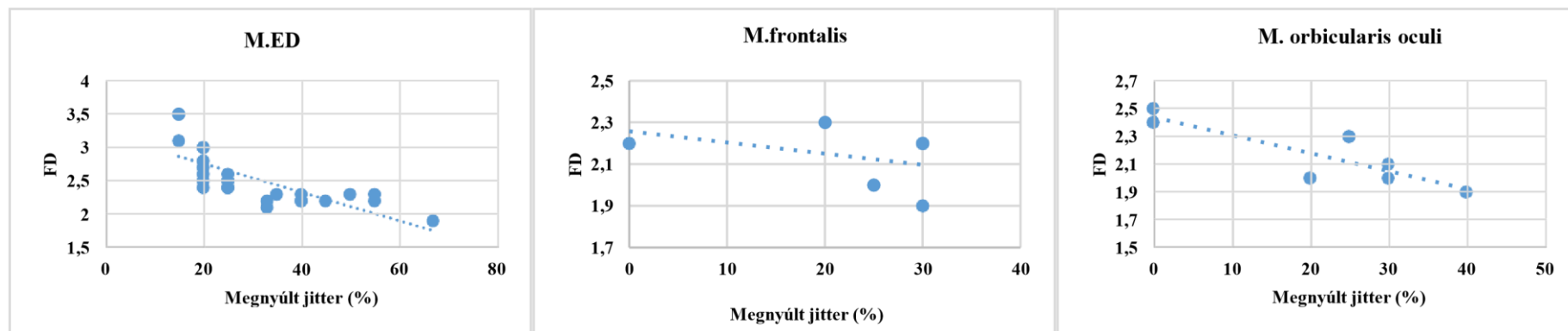


**15. ábra:** Összefüggés az ALSFRS-R és a blokk % között a vizsgált izmokban (*m. ED*:  $p < 0,0001$ , *m. frontalis*:  $p = 0,004$ , *m. orbicularis oculi*:  $p = 0,005$ ).

**16. ábra:** Az ALSFRS-R és az FD közötti korreláció a vizsgált izmokban ( $p < 0,0001$  minden esetben).



**17. ábra:** Az FD és a megnyúlt jitter % közötti korreláció a vizsgált izmokban (*m. ED*:  $p < 0,0001$ , *m. frontalis*:  $p = 0,19$ , *m. orbicularis oculi*  $p = 0,03$ .)



8. táblázat: Összefüggés a klinikai skálák (ALSFRS-R, MRC) és a neurofiziológiai paraméterek (jitter, blokk, FD) között ( $p < 0,05$ )

	Paraméter	Átlag jitter	Megnyúlt jitter %	Blokk %	FD
<b>M. ED összes beteg <math>N = 26</math></b>	ALSFRS-R	$r = -0,901$ $p < 0,0001$	$r = -0,953$ $p < 0,0001$	$r = -0,829$ $p < 0,0001$	$r = 0,919$ $p < 0,0001$
	MRC m, ed-ben	$r = -0,441$ $p = 0,024$	$r = -0,469$ $p = 0,02$	$r = -0,729$ $p < 0,0001$	$r = 0,53$ $p = 0,005$
	Megnyúlt Jitter % jitter %	—	—	—	$r = -0,89$ $p < 0,0001$
<b>M. ED JF csoport kivételével <math>N = 21</math></b>	ALSFRS-R	$r = -0,340$ $p = 0,09$	$r = -0,96$ $p < 0,0001$	$r = -0,824$ $p < 0,0001$	$r = 0,901$ $p < 0,0001$
	MRC a m, ed-ben	$r = -0,437$	$r = -0,464$	$r = -0,789$	$r = 0,42$

		$p = 0,055$	$p = \mathbf{0,03}$	$p < \mathbf{0,0001}$	$p = 0,06$
	Megnyúlt <i>Jitter</i> %	—	—	—	$r = -0,888$ $p < \mathbf{0,0001}$
<b>M. frontalis</b> $N = 8$	<i>ALSFRS-R</i>	$r = -0,805$ $p = 0,016$	$r = -0,798$ $p = 0,02$	$r = -0,877$ $p = 0,004$	$r = 0,798$ $p = 0,02$
	<i>MRC</i> a m, ed esetében	$r = -0,252$ $p = 0,55$	$r = -0,007$ $p = 0,99$	$r = 0,189$ $p = 0,65$	$r = 0,425$ $p = 0,29$
	Megnyúlt <i>Jitter</i> %	—	—	—	$r = -0,513$ $p = 0,19$
<b>M. Orbicularis oculi</b> $N = 7$	<i>ALSFRS-R</i>	$r = -0,964$ $p = \mathbf{0,0005}$	$r = -0,954$ $p < \mathbf{0,0001}$	$r = -0,963$ $p = \mathbf{0,0005}$	$r = 0,918$ $p = \mathbf{0,004}$
	<i>MRC</i> a m, ed-ben	$r = -0,934$ $p = \mathbf{0,003}$	$r = -0,864$ $p = \mathbf{0,01}$	$r = -0,904$ $p = \mathbf{0,005}$	$r = 0,187$ $p = \mathbf{0,02}$
	Megnyúlt <i>Jitter</i> % <i>Jitter</i> %	—	—	—	$r = 0,817$ $p = \mathbf{0,03}$

---

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a frontális izom *SFEMG*-vizsgálatából kapott következő mutatók és az *ALSFRS-R* között: az átlagos *jitter* esetében  $r = -0,805$ ;  $p < 0,01$ ; a megnyúlt *jitter* % esetében  $r = -0,798$ ;  $p = 0,02$  (14. ábra); valamint a *blokk* % tekintetében  $r = -0,877$ ;  $p = 0,004$  (15. ábra).

Az *FD* pozitívan korrelált az *ALSFRS-R*-rel ( $r = 0,798$ ;  $p = 0,02$ ) (16. ábra és 8. táblázat). Az *ALSFRS-R* és az orbicularis oculi izom *SFEMG*-vizsgálatának mutatói között szignifikáns negatív korrelációt találtunk az átlagos *jitter* ( $r = -0,964$ ), és a megnyúlt *jitter* % ( $r = -0,954$ ) és a *blokk* % ( $r = -0,963$ ) esetében, mindegyik  $p < 0,001$ . Ezek az eredmények nagyon erős korrelációt mutatnak. Hasonlóan a *m. ED* és a *m. frontalis* esetében tapasztaltakhoz, az *FD* ebben az esetben is pozitív korrelációt mutatott az *ALSFRS-R*-rel ( $r = 0,918$ ;  $p < 0,01$ ), ami szintén nagyon erős korrelációt jelez. A 18. ábrán látható a megnövekedett *jitter* %, az *FD* és az *ALSFRS-R* közötti korreláció. A betegség súlyosabb stádiumaiban, amelyeket az alacsonyabb *ALSFRS-R* pontszámok is jeleznek, a megnyúlt *jitter* % értékei növekedést, míg az *FD* csökken. Az *ALSFRS-R* skálán minden vizsgált izomcsoport esetében kimutatható egy figyelemre méltó értéke, mely 31 pont az *m. ED*, valamint a *m. frontalis* tekintetében, illetve 30 pont a *m.*

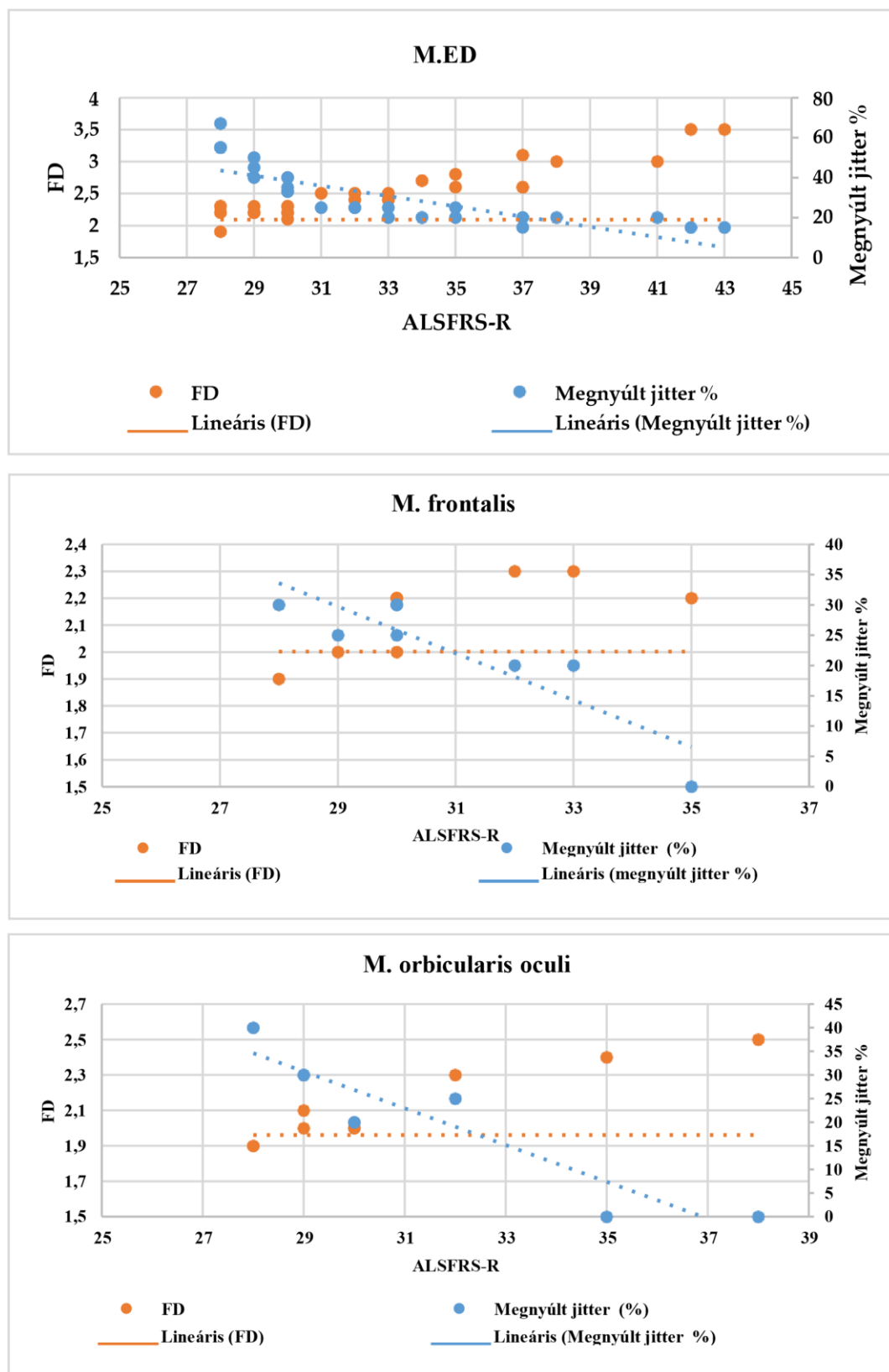
*orbicularis oculi* esetében. Ez a 30 pont körüli értékről való elmozdulás egy olyan folyamatra hívja fel a figyelmet, mely során a reinnervációs kapacitások kimerülnek, amelyet az *FD* csökkenő értékei is alátámasztanak.

Mivel a *m. ED* vizsgálatát minden beteg esetében a jobb oldalon végeztük, eredményeiket összehasonlítottuk a *m. ED* jobb oldali *MRC* pontszámával (8. táblázat). A *m. ED* izomerő és a következő három *SFEMG* paraméter szignifikáns negatív korrelációt mutatott: átlagos *jitter* ( $r = -0,441$ ;  $p = 0,02$ , mérsékelt korreláció), megnyúlt *jitter* % ( $r = -0,469$ ;  $p = 0,02$ , mérsékelt korreláció) és *blokk* % ( $r = -0,729$ ;  $p < 0,001$ , erős korreláció). A JF kezdetű csoportot az elemzésből kizárva hasonló tendenciájú eredményeket kaptunk (8. táblázat), bár az értékek nem érték el a szignifikancia határát. Míg az *orbicularis oculi* izomban minden mért mutató esetében szignifikáns kapcsolat volt az *ED* izom *MRC* pontszámával (8. táblázat), addig a *frontalis* izomban csak a megnyúlt *jitter* % tekintetében volt ilyen kapcsolat, az *FD* és a *blokk* % esetében nem (19. ábra, 8. táblázat). A betegség időtartama nem mutatott szignifikáns korrelációt az *ALSFRS-R*-rel a vizsgált kohorszban (9. táblázat).

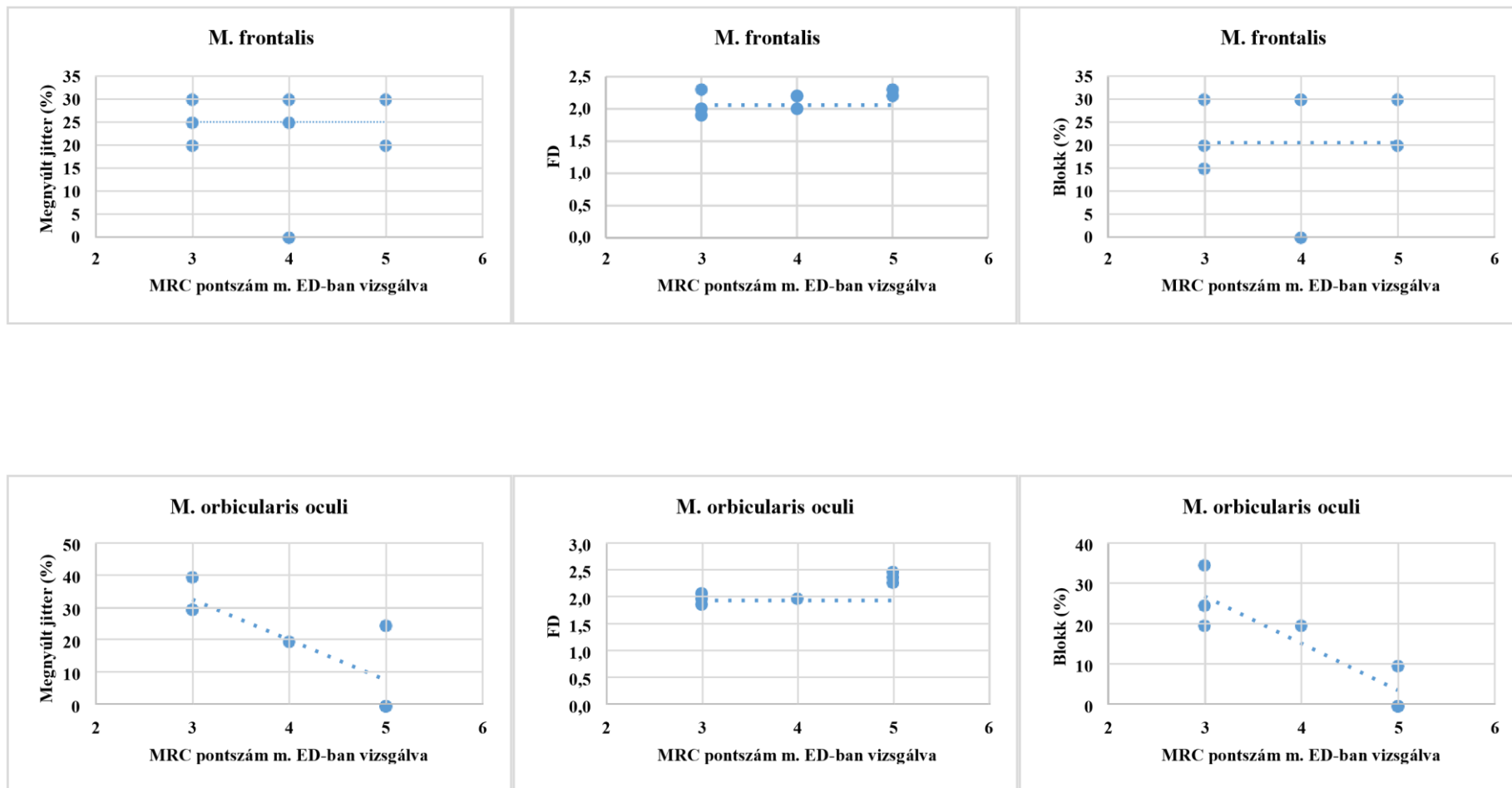
**9. táblázat:** Az ALSFRS-R pontszám és a betegség időtartama közötti összefüggés az összes ALS beteg és az alcsoportok esetében (Spearman korreláció analízis,  $p < 0,05$ )

<b>ALSFRS-R</b>	<b>Minden beteg <math>N = 26</math></b>	<b>Bulbáris indulású csoport, <math>N = 8</math></b>	<b>Végtagi indulású csoport, <math>N = 18</math></b>
<b>Betegségtartam</b>	$r = -0,34$ $p = 0,09$	$r = -0,422$ $p = 0,297$	$r = -0,28$ $p = 0,26$

18. ábra: Összefüggés az FD, a megnyúlt jitter % és az ALSFRS-R között a vizsgált izmokban



19. ábra: Összefüggés a megnyúlt jitter %, az FD és az blokk %, valamint a m. ED MRC értékei között a m. frontalis és a m. orbicularis oculi-ban vizsgálva





## 6. Megbeszélés

Az *ALS* egy súlyos neurodegeneratív betegség, amelyet a felső és az alsó motoros neuronok fokozatos degenerációja jellemez, ami izomgyengeséghez, izomsorvadáshoz és végül halálhoz vezet. A korai diagnózis kulcsfontosságú, a szupportív kezelések minél előbbi elkezdése, ideértve a gyógytornát, fizioterápiát, illetve táplálkozási tanácsadást, valamint a különböző segédeszközök használatát, elengedhetetlenek a tünetek kezelésében és a beteg életminőségének fenntartásában. A korai diagnózis a betegek és családjaik pszichológiai szempontból történő felkészülése is fontos, mivel lehetővé teszi a jövőbeli gondozási szükségletek megtervezését, a támogató környezet megteremtését. Klinikai szempontból az *ALS* spinális altípusában a végtagok, a törzs és a légzőrendszer izmai érintettek. Általában a betegség a kezek vagy a lábak gyengeségével kezdődik, ami kihat a finommotoros feladatokra és a mindennapi tevékenységekre. A bulbáris *ALS* esetében a beszéd-, a nyelési és a rágóizmok érintettsége figyelhető meg, ami *dysarthriát* és *dysphagiát* okoz, emellett a légzésben szerepet játszó izmok, mint például a rekeszizom, szintén gyengülnek, ami légzési elégtelenséghez vezet. Bizonyos izomcsoportok még a betegség előrehaladott stádiumaiban is megkíméltek maradnak, például a mimikai és arcizmok, valamint a záróizmok. Ezeknek az izomcsoportoknak a relatív megkíméltsége, továbbra is vizsgálatok tárgyát képezi, vizsgálatuk diagnosztikai szempontból ígéretes lehetőség lehet.

Az *ALS* klinikai diagnózisa kihívást jelent, mivel tünetei, különösen a betegség kezdeti fázisában átfedést mutatnak más neurológiai betegségekkel. Emiatt kiemelten fontos, különösen a betegség korai szakaszában, a megbízható diagnosztikai markerek azonosítása.

A neurofiziológiai vizsgálatok, különösen a betegség korai fázisában, nélkülözhetetlenek az *ALS* diagnózisának megerősítéséhez. Az *ENG*, valamint az *EMG* vizsgálatok magas szenzitivitással detektálják a neurológiai eltéréseket, azonban az *ALS* esetében nincsenek kórképspecifikus *ENG*, illetve *EMG* eltérések. A *TMS*, illetve a *TST* vizsgálatok alkalmasak az *ALS* korai szakaszában létrejövő interneuronális diszfunkció detektálására, így potenciálisan ideális diagnosztikai eszközök az *ALS* átvizsgálása során, azonban a technikai bonyolultság, a kifejezetten magas költségek, illetve a készülékek korlátozott hozzáférhetősége miatt nem terjedtek el széles körben. Ezzel szemben a *BR* és az *SFEMG* viszonylag könnyen hozzáférhető neurofiziológiai vizsgáló eljárások, emiatt ideális diagnosztikai eszközök lehetnek az *ALS* átvizsgálása során.

A *BR*, csakúgy, mint a *TST* technika, ideális az interneuronok, valamint az interneuronális diszfunkció vizsgálatára, emellett nem invazív vizsgálati eljárás, mely a betegek számára nem jár semmilyen kellemetlen következménnyel. Az *SFEMG* vizsgálat révén a mimikai és arcizmok is vizsgálhatók, ezáltal morfológiai és mikrofiziológiai adatokat nyerhetünk a klinikailag nem érintett izmokból, így az *SFEMG* paraméterei ideális biomarkerként szolgálhatnak az *ALS* diagnosztikája során.

## 6.1 *BR* -el kapcsolatos vizsgálatok

A többi harántcsíkolt izomzattól eltérően az arc izmai, így a pislogásban és a mimikai mozgások kivitelezéséért felelős izmok, az *ALS* lefolyása során még a betegség késői stádiumaiban is relatíve megkíméltek maradnak. Ennek fényében a pislogásért felelős idegrendszeri struktúrák vizsgálata ígéretes területet jelent az *ALS* patogenezisének pontosabb megértése és a betegség korai diagnosztikájának szempontjából. Emellett nemcsak a pislogást kiváltó reflexív, hanem az azt moduláló agytörzsi területek is vizsgálhatók a *BR* válaszok elemzése során [98-102], ennek érdekében a kutatásunk első felében 29, definitív diagnózissal rendelkező *ALS* beteg *BR* vizsgálatát végeztük el. Annak ellenére, hogy az *ALS* a médiának köszönhetően a laikusok körében is egyre inkább ismert betegséggé válik, a *BR* vizsgálatunkba bevont bulbáris és végtagi indulású *ALS* betegeknek legalább 7 hónapra volt szükségük ahhoz, hogy felismerjék a kórképre gyanús klinikai tüneteket és neurofiziológiai laboratóriumba küldjék őket. Ez azért is fontos, mert az *ALS* átvizsgálása szempontjából szükséges és időigényes, illetve az esetenként hosszú várólistával rendelkező vizsgálatokat (pl. MRI) legkorábban ettől az időponttól lehetett megkezdeni.

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

különösen hangsúlyozza a korai diagnózis fontosságát, hiszen csak így érhetőek el a leghatékonyabb eredmények a különböző szupportív terápiák révén [103,104].

Az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva minden ALS-es betegünknel kórosan megnyúlt R válasz latenciákat lehetett regisztrálni a BR vizsgálat során, amelyek részletes elemzése az alsó agytörzs *formatio reticularis*, illetve a *lateralis tegmentumának* szintjében kialakuló neurológiai károsodásokra hívták fel a figyelmet, annak ellenére, hogy képalkotó eljárásokkal (pl. koponya- és nyaki MRI) nem észleltünk strukturális eltérést a vizsgált ALS betegek esetében. Egy korábbi tudományos publikációban, amely az MR vizsgálatok szerepét kutatta az agytörzsi vaszkuláris károsodások kapcsán, még a lokalizált *Wallenberg szindróma* igazolt eseteiben is csak a BR vizsgálat segítségével lehetett a neurológiai károsodás pontos anatómiai lokalizációját azonosítani és megérteni, amelyet később autopsziás mintákkal is alátámasztottak a betegek agytörzsének *post mortem* szövettani elemzését követően [105].

ALS-es betegek között hat olyan esetet találtunk, ahol a megnyúlt latenciájú, de mérhető R2i válaszok ellenére nem volt kimutatható R2c válasz. Ez a megfigyelésünk rávilágít az agytörzsi interneuronok jelentőségére az ALS patogenezisében, mivel ezek az interneuronok kulcsszerepet játszanak a BR vizsgálat során az R2 válaszok létrejöttében és közvetítésében, amit nemzetközi szakirodalmi adatok és neuropatológiai tanulmányok is alátámasztanak [105-111]. Fizikális vizsgálataink során az ALS betegek 76%-ának nem voltak bulbáris vagy neurológiai tünetei, amelyek az agytörzsi struktúrák érintettségére utalt volna, ennek ellenére ezen betegek esetében is – hasonlóan a bulbáris tünetekkel rendelkező ALS betegekhez – az ipsi- és a kontralaterális R2-hullámok latenciáinak fokozatos megnyúlását és az előrehaladott esetekben a válaszpotenciálok eltűnését tapasztaltuk, mely az agytörzsi interneuronok érintettségére utal ALS-ben. A BR vizsgálataink során az ALS patogenezisében szerepet játszó interneuronális funkcióvesztésre utaló megfigyeléseink párhuzamba állíthatóak a különböző TMS, illetve a TST-vel végzett nemzetközi vizsgálatok eredményeivel. Ezek során az RMT, a SICI, valamint a LICI csökkenése szintén a motoros *cortex hyperexcitabilitásra* utal, melyet a gátló interneuronok kiesése magyaráz [53-57]. Ezeknek a folyamatnak a felismerése és további vizsgálata segíthet jobban megérteni azokat a neuropatológiai folyamatokat, amelyek az ALS és más neurodegeneratív betegségek kialakulásához vezethetnek. Az ALS patogenezisében több tényező együttesen járul hozzá a motoros neuronok károsodásához, ezek a folyamatok bár párhuzamosan zajlanak, különböző stádiumban lehetnek. A gátló interneuronok funkciójának kiesése fontos szerepet játszik a corticalis ingerlékenység fokozódásában. Ezt az idegsejtek "dying back" és "dying forward" elméletei is alátámasztják, amelyek szerint a degeneráció az

axonok vége felől indul a sejttest felé, vagy ezzel ellentétben a központi idegrendszerből halad a periféria felé. Amikor a klinikai tünetek megjelennek és a diagnózis megállapítható, nem tudjuk pontosan, hogy ezek a neuropatológiai folyamatok hol tartanak, és melyik patológiai stádiumban vannak az egyes tényezők által okozott károsodások.

Az *ALS* betegek *BR* válaszpoteenciáljait, valamint különböző, a perifériás idegrendszert érintő neurológiai betegségben szenvedő betegek *BR* válaszok vizsgálataival összevetve, egy az *ALS*-re jellegzetes mintázat figyelhető meg, mely eltér más neurológiai kórképekben látottaktól. Az *ALS* betegek *R1* válaszai, bár megnyúlt latenciával voltak regisztrálhatók, nem különböztek szignifikáns mértékben az egészséges kontroll csoporttal összevetve. Ezzel szemben, *myasthenia gravisban* (mind a generalizált, mind az ocularis formában) minden R válasz latencia szignifikáns mértékben megnövekedett volt, emellett *Bell-paresisben* a lézióval ipsilaterálisan megjelenő *R1* és *R2* válaszok latenciái szintén szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak. Az *R1* válaszok kialakulásáért felelős agytörzsi struktúrák anatómiailag a *pons* és a *medulla oblongata* régiójában lokalizálódnak. Emellett azonban a magasabb corticalis központok, beleértve a szenzoros kérget és a *basalis ganglionokat* is, fontos szerepet játszanak az *R1* latenciák kialakulásában. Egyrészt a reflexválasz kialakulásáért felelős szenzoros impulzusokat modulálják, másrészt a reflexválasz motoros komponensének kialakulásában szerepet játszó agytörzsi motoros magok funkcióját is szabályozzák [104]. Mindezeket, valamint a *stroke*-ban és egyéb centrális károsodással járó neurológiai kórképekben látott *BR* vizsgálatok eredményeit figyelembe véve az *R1* válaszok latenciáinak megtartott volta fontos szerepet játszik az *ALS* patogenézisének megértésében, különösen annak fényében, hogy az *R1* válaszok latenciái még a súlyos állapotú, valamint az előrehaladott stádiumú *ALS* betegeink esetében is mérsékelt megnyúlást mutattak. Az *ALS*-ben azonban az *R1* válaszok latenciáinak viszonylagos megtartottsága, az *R2* válaszok latenciáinak progresszív megnyúlása, valamint az *R2* válaszok eltűnése egyedi mintázatot ad, amely elkülöníthető más neurológiai betegségekből látottaktól.

A *BR* vizsgálatok *R2* válaszok latenciáit és az *ALS* betegek funkcionális állapotát elemezve láthatjuk (12. ábra), hogy az ipsi- és kontralaterális *R2* válaszok korrelációt mutatnak az *ALSFRS-R* pontszámaival, így a *BR* vizsgálat lehetséges eszközzé válik a betegség lefolyásának nyomon követésére és betegség prognózisának individuális megítélésére. Az *ALS* betegek alcsoportjait elemezve a *BR* válaszpoteenciálok latenciái a bulbáris tünetekkel induló *ALS* alcsoportban voltak a leginkább megnövekedettek. A végtagi indulású *ALS* betegeket további alcsoportokra bontva szignifikáns mértékű különbségeket találtunk a JF és a JA indulású



funkcionális állapottal, ami azonban a minta méretéből adódhat, mivel négy, bulbáris indulású alcsoportba tartozó beteg esetében a progresszió nagyon gyors volt. Az alcsoportokat összevetve a legalacsonyabb *ALSFRS-R* pontszámokat a bulbáris csoportban találtuk, amely a bulbáris alcsoport betegeinek rosszabb prognózisára utal.

Az *ALSFRS-R* mellett az *ED* izomra vonatkoztatott *MRC* pontszámot is vizsgáltuk az *SFEMG* paraméterek függvényében, mely során az *MRC* pontszám nem mutatott szignifikáns különbségeket az *ALS* betegek végtagi indulású alcsoportjai között. Mivel az *ALS* lefolyása általában aszimmetrikus, és a domináns végtagon jelentkező tünetek is rosszabb prognózisra utalhatnak az irodalmi adatok alapján [104,105], ezért a végtagi indulású alcsoportot további csoportokra bontva is elemeztük, így létrehoztunk JF, JA, BF, BA csoportokat a demográfiai, klinikai és az *SFEMG* paraméterek összehasonlításához. Mivel betegeink jobbkezesek voltak, nem tudtunk domináns és nem domináns csoportot létrehozni a klinikai tünetek tekintetében, azonban nem volt különbség a tünetek súlyossága között a két oldal esetében (6. táblázat). A tünetek megjelenésétől a beutalásig eltelt leghosszabb időt az alsó végtagon jelentkező csoportban találtuk, azonban ez nem volt szignifikáns mértékű. Amikor az *ALSFRS-R* eredményeket hasonlítottuk össze az alcsoportok között, a végtagi indulású *ALS* betegek esetében a két alsó végtagi alcsoportban (BA, JA) tapasztaltuk a legrosszabb klinikai kimenetelre utaló alacsony pontszámokat, melyek hasonlóak voltak a bulbáris kezdetű *ALS* betegek csoportjához viszonyítva.

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

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

korrelációt mutattak ki a funkcionális státusz és az átlagos *jitter*, a megnyúlt *jitterek* százalékos aránya és a *blokkok* százalékos aránya között. Ezzel szemben az *FD* szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a funkcionális skálákkal, ami az *FD* értékek fokozatos csökkenését jelezte a betegség előrehaladtával. Feltételezzük, hogy az *SFEMG* vizsgálatok paraméterei egy adott betegnél egy adott időpontban hozzájárulhatnak a betegség individuális prognózisának becsléséhez, mivel korrelálnak az *ALSFRS-R*-rel, amely prognosztikai tényezőnek számít. Az *FD* érték növekedése reinnervációra utalhat, mielőtt az izombiopszia szövettani eredményei ezt megerősítenék [106]. Ez a szomszédos izomrostok lehetséges *ephaptikus* aktivációjának következményeként is értelmezhető, ami megnövekedett *FD*-t eredményez, amely az *ALS* neuropatogenezisének ezen pontján nem feltétlenül igazolható még a szövettani mintákban. Mindezeket figyelembe véve eredményeink arra utalnak, hogy az *FD*-t és a megnyúlt *jitterek* százalékos arányát mindig kombináltan, együtt szükséges elemezni (8. táblázat és 18. ábra), mert így ez a két paraméter együtt jobb prognosztikai biomarkerként szolgál. Minden korreláció ezen két paraméter és az *ALSFRS-R* között szignifikáns volt az *ED*, valamint az *orbicularis oculi* izmokban. A *frontalis* izom esetében a tendencia hasonló volt, azonban a korreláció nem érte el a szignifikancia szintjét, melyet feltehetően az alacsony esetszám magyaráz.

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

Bár a vizsgált minta mérete kicsi, ami a betegség ritkaságából is adódik, a mimikai izmok *SFEMG* vizsgálata és az eredmények értékelése fontos az *ALS* patomechanizmusának megértése szempontjából. A végtagizmokkal ellentétben az *extraocularis* izmok megkíméltek

maradnak az *ALS* lefolyása során, melynek oka a *Wnt-fehérjék* expressziójának különbsége a mimikai izomzat és a test egyéb régióinak izmai között. A *Wnt-fehérjék* családja szerepet játszik a *neuromuszkuláris junkció* fejlődésében és regenerációjában mind az *extraocularis*, mind a végtagi izmokban. Azonban az *ALS* patomechanizmusa során a *Wnt* fehérjék az *extraocularis* izmok esetében csak a betegség előrehaladott stádiumaiban lesznek érintettek. Feltehetően a „*dying back*” mechanizmus, valamint a *Piezo2* fehérjék mikrosérülései lehetnek a mögöttes patomechanizmusok [27,107-111].

Betegeinket a korai stádiumban vizsgáltuk (6 hónappal a tünetek jelentkezését követően), miközben a mimikai izmaik klinikailag épek voltak. Az *SFEMG* a *neuromuszkuláris junkció* rendellenességeinek, mint például a *myasthenia gravis* és a *Lambert-Eaton szindróma*, kimutatására használt diagnosztikai eszköz. Kutatásunk során az *ALS*-betegeken végzett *SFEMG* vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a kombinált *jitter* és *FD* elemzés segítségével a patológiás elváltozások már a klinikai tünetek megjelenése előtt, a még nem érintett izomcsoport esetében szubklinikus fázisban kimutathatók. Különösen az *orbicularis oculi* izom esetében, amely az *ALS*-ben használt funkcionális skálákkal szignifikáns korrelációt mutat, ideális indikátorizom lehet a korai neurofiziológiai rendellenességek alátámasztására és az individuális prognózis meghatározására az *ALS* betegek esetében.

Összegezve a vizsgálatainkat a *BR* és az *SFEMG* vizsgálatok különösen hasznos diagnosztikai eszközök az *ALS* átvizsgálása során, mivel könnyen hozzáférhetőek, megfizethetőek, a vizsgálatok eredményei pedig reprodukálhatóak. Különösen fontos, hogy mind a *BR*, mind az *SFEMG* vizsgálatok az *ALS* során zajló neuropatológiai folyamatokat már a még nem érintett izomcsoport esetében szubklinikus fázisban képesek detektálni. Emellett a funkcionális skálákkal mutatott korrelációjuk révén az individuális prognózis meghatározásában is fontos szerepet töltenek be.

## 7. Új tudományos megállapítások

1. A *BR* vizsgálat alkalmas lehet az *ALS* korai szakaszában, a még klinikailag nem érintett régiók esetében, a szubklinikus károsodások detektálására, mielőtt a klinikai tünetek megjelenének.
2. Az *R2* válaszok latenciája jól korrelál az *ALSFRS-R* skálával, a *BR* vizsgálat hasznos lehet a betegség monitorozásának követésére és az individuális prognózis megítélésére.
3. Az *ALS* patogenezisében az agytörzsi interneuronok szerepe központi jelentőségű, amelyet a

*BR* válaszok latenciáinak megnyúlása és az *R2* válaszok eltűnése is alátámaszt.

4. A *BR* eltérések mintázata erősítheti az *ASL* diagnózisának gyanúját.
5. Az *SFEMG* vizsgálat értékes eszköz az *ALS* diagnózisának támogatásában, valamint az *ALS* neuropathomechanizmusának pontosabb megítélésében, mivel értékes információt szolgáltat a denervációról és a reinnervációs kapacitásról.
6. Az *SFEMG* vizsgálatok során az adatok *jitter* és *FD* kombinált elemzése adja a legjobb korrelációt a klinikai skálákkal, ezáltal alkalmas eszköz lehet az individuális prognózis meghatározásának.
7. Az *m. ED* mellett az *m. orbicularis oculi* is ideális indikátorizom lehet a korai neurofiziológiai rendellenességek alátámasztására és az individuális prognózis meghatározására az *ALS* betegek esetében, mivel az *ALS*-ben használt funkcionális skálákkal szignifikáns korrelációt mutat.

## 8. Összefoglalás

Az *ALS* progresszív, jelenleg nem gyógyítható betegség. Ezért minden olyan diagnosztikus vizsgálat fontos, amely közelebb visz a betegség patomechanizmusának megismeréséhez, valamint a korai diagnózishoz. Jelenlegi tanulmányunkban a *blink reflex* és az *SFEMG* jelentőségét vizsgáltuk. Eredményeink szerint *BR* vizsgálata az *ALSFRS-R*-rel való korrelációja révén prognosztikai és patofiziológiai szempontból is ígéretes neurofiziológiai diagnosztikai eszköz az *ALS*-ben, és biomarkerként is szolgálhat. A *BR* vizsgálat eredményei rávilágítanak az agytörzsi interneuronok központi szerepére az *ALS* patogenezisében. Az agytörzsi interneuronok károsodása, amely a *BR* válaszok latenciáinak megnyúlásában és az *R2* válaszok eltűnésében nyilvánul meg, valószínűleg hozzájárul az *ALS* klinikai tüneteinek kialakulásához és progressziójához. A *BR* latenciák különböző neurológiai betegségekben végzett vizsgálatai alapján megállapítható, hogy az *ALS* esetén az *R1* válaszok latenciáinak viszonylagos megtartott volta, az *R2* válaszok latenciáinak progresszív megnyúlása, valamint az *R2* válaszok eltűnése jellegzetes mintázatot mutat, amely segít elkülöníteni az *ALS*-t más neurológiai betegségektől. Az *SFEMG* lehetővé teszi az *ALS* neuropatogenezisének kialakuló denervációs- reinnervációs folyamatok feltárását, valamint a vizsgálati paraméterek és az *ALS* funkcionális skálák közötti korrelációk elemzését. Az *SFEMG* vizsgálatok során az adatok *jitter* és *FD* kombinált elemzése adja a legjobb korrelációt a klinikai skálákkal, ezáltal alkalmas módszer lehet az individuális prognózis meghatározásában. A *m. ED* vizsgálata mellett az *orbicularis oculi* izom vizsgálata

ígéretes, mivel itt már a még klinikailag nem érintett izom szubklinikus állapotában is elváltozások mutathatók ki, és az eredmények szoros összefüggést mutattak a funkcionális skálákkal. Összességében a *blink reflex* és az *SFEMG* vizsgálatok hozzájárulnak az *ALS* patomechanizmusának jobb megértéséhez, és segíthetnek a betegség korai felismerésében, még a klinikai tünetek megjelenése előtt.

## 9. Summary

*ALS* is a progressive, currently incurable disease. Therefore, any diagnostic test that brings us closer to understanding the pathomechanism of the disease and allows for early diagnosis is important. In our current study, we investigated the significance of the *blink reflex* and *SFEMG*. According to our results, due to its correlation with the *ALSFRS-R*, the *BR* examination is a promising neurophysiological diagnostic tool in *ALS* from both a prognostic and pathophysiological point of view, and it can also serve as a biomarker. The results of the *BR* study highlight the role of brainstem interneurons in the pathogenesis of *ALS*. Damage to brainstem interneurons, manifested by the prolongation of the latencies of *BR* responses and the disappearance of *R2* responses, probably contributes to the development and progression of the clinical symptoms of *ALS*. Based on studies of *BR* latencies in various neurological diseases, it can be concluded that in the case of *ALS*, the relative preservation of the latencies of *R1* responses, the progressive lengthening of the latencies of *R2* responses, and the disappearance of *R2* responses show a characteristic pattern that helps to distinguish *ALS* from other neurological diseases. *SFEMG* enables the exploration of denervation and reinnervation processes in the neuropathogenesis of *ALS*, as well as the analysis of correlations between examined parameters and *ALS* functional scales. During the *SFEMG* examinations, the combined analysis of data *jitter* and *FD* provides the best correlation with the clinical scales; thus, it can be a suitable method for determining individual prognosis. In addition to the examination of the *ED* muscle, the examination of the orbicularis oculi muscle is promising, as changes can be detected here even in a subclinical state, and the results showed a close correlation with the functional scales. Overall, the *blink reflex* and *SFEMG* tests contribute to a better understanding of the pathomechanism of *ALS* and can help in the early detection of the disease, even before the appearance of clinical symptoms.

## 10. Irodalomjegyzék

1. Gowland A, Opie-Martin S, Scott KM, Jones AR, Mehta PR, Batts CJ, et al. Predicting the future of *ALS*: the impact of demographic change and potential new treatments on the prevalence of *ALS* in the United Kingdom, 2020–2116. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. (2019) 20 (3-4):264–74. doi: 10.1080/21678421.2019.1587629

2. Carelli L, Solca F, Faini A, Madotto F, Lafronza A, Monti A, et al. The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population. *Frontiers in Psychology*. (2018) 9:450 doi: 10.3389/fpsyg.2018.00450
3. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* (2009) 73 (15):1227–33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4
4. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):385-390.
5. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-130
6. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology*. (2008);119(3):497–503
7. De Carvalho M., Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. (2009);10(1):53–7. doi: 10.1080/17482960802521126
8. Boeckstein WA, Kleine BU, Hageman G, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Sensitivity and specificity of the “Awaji” electrodiagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: Retrospective comparison of the Awaji and revised El Escorial criteria for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. (2010);11(6):497–501. doi: 10.3109/17482961003777462.
9. Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertas M, Farrugia ME, Gilchrist J et al. Guidelines for single fiber EMG. *Clinical Neurophysiology*. (2019);130(8):1417-1439. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.005
10. Van Den Bosch L, Van Damme P, Bogaert E, Robberecht W. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(11-12):1068-82. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.05.002.
11. Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology*. 2003;61(6):750-6. doi: 10.1212/01.WNL.0000085874.22648.20.
12. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362(6415):59-62. doi:10.1038/362059a0.
13. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011
14. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72(2):257-68. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010.

15. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. *TDP-43* mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2008;319(5870):1668-72. doi:10.1126/science.1154584.
16. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the *FUS/TLS* gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2009;323(5918):1205-8. doi:10.1126/science.1166066.
17. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, Ennis S, Cashman S, Donaghy C, et al. *ANG* mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2006;38(4):411-3. doi:10.1038/ng1742.
18. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, Abramzon Y, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, et al. Exome sequencing reveals *VCP* mutations as a cause of familial *ALS*. *Neuron*. 2010;68(5):857-64. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.036
19. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V; The *ALS/Riluzole* Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1994;330(9):585-591. doi:10.1056/NEJM199403033300901
20. Barber SC, Mead RJ, Shaw PJ. Oxidative stress in *ALS*: a mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(11-12):1051-1067. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.05.005.
21. Cozzolino M, Ferri A, Valle C, Carri MT. Mitochondria and *ALS*: implications from novel genes and pathways. *Mol Cell Neurosci*. 2013; 55:44-49. doi: 10.1016/j.mcn.2013.02.007.
22. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. Selective loss of glial glutamate transporter *GLT-1* in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;38(1):73-84. doi:10.1002/ana.410380113.
23. Grosskreutz J, Van Den Bosch L, Keller BU. Calcium dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Calcium*. 2010;47(2):165-174. doi: 10.1016/j.ceca.2009.12.002.
24. Zhou Q, Du T, Li Z, Wang Y, Dou Y, Zhang Z. Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res Bull*. 2020; 163:124-132. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.06.009.
25. Li Q, Spencer NY, Pantazis N, Engelhardt JF. *ALS*-linked *SOD1* mutants generate vascular leaks and increase islet vascular density. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301(4). doi:10.1152/ajpcell.00411.2010.
26. Martin LJ. Mitochondrial and cell death mechanisms in neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(4):839-915. doi:10.3390/ph3040839.
27. Fischer LR, Culver DG, Tennant P, Davis AA, Wang M, Castellano-Sanchez A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: Evidence in mice and man. *Exp Neurol*. 2004;185(2):232-240. doi: 10.1016/j.expneurol.2003.10.004.
28. Ferraiuolo L, Heath PR, Holden H, Kasher P, Kirby J, Shaw PJ. Microarray analysis of the cellular pathways involved in the adaptation to and progression of motor neuron injury in the *SOD1 G93A* mouse model of familial *ALS*. *J Neurosci*. 2007;27(34):9201-19. doi:10.1523/JNEUROSCI.1470-07.2007.,

29. Duffy LM, Chapman AL, Shaw PJ, Grierson AJ. Review: The role of mitochondria in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Jun;37(4):336-52. doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01166. x.
30. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated *TDP-43* in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314(5796):130-3. doi:10.1126/science.1134108.
31. Morán MA, Graeber MB, Cervós-Navarro J. Hyperpigmentation of the substantia nigra in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 1987;83(1-2):247-52. doi:10.1016/0304-3940(87)90146-3.
32. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al. Stages of p*TDP-43* pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013;74(1):20-38. doi:10.1002/ana.23937.
33. Haidet-Phillips AM, Hester ME, Miranda CJ, et al. Astrocytes from familial and sporadic *ALS* patients are toxic to motor neurons. *Nat Biotechnol.* 2011;29(9):824-8. doi:10.1038/nbt.1957.
34. Kawamata H, Akiyama H, Yamada T, et al. Immunologic reactions in *ALS* brain and spinal cord tissue. *Am J Pathol.* 1992;140(3):691-707.
35. Liao B, Zhao W, Beers DR, et al. Transformation from a neuroprotective to a neurotoxic microglial phenotype in a mouse model of *ALS*. *Exp Neurol.* 2012;237(1):147-52. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.011.
36. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the *FUS/TLS* gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2009;323(5918):1205-8. doi:10.1126/science.1166066.
37. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 12th ed. New York: McGraw-Hill education; 2022. 1264264526 · 9781264264520
38. Swash M, Desai J. Clinical and electrophysiological aspects of the differential diagnosis of motor neuron disease. *J Neurol Sci.* 2000;180(1-2):72-79. doi:10.1016/S0022-510X(00)00409-4.
39. Ludolph AC, Brettschneider J. Clinical diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 138. Elsevier; 2016:277-288. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00016-1.
40. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377(9769):942-955. doi:10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
41. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124 Suppl:96-107. doi:10.1016/0022-510x(94)90191-0
42. Srinivasan J, Chaves C, Scott B, editors. *Netter's Neurology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 0323554768.
43. Hirano A. Neuropathology of *ALS*: an overview. *Neurology.* 1996 Oct;47(4 Suppl 2):S63-6. doi: 10.1212/wnl.47.4\_suppl\_2.63s.

44. Arányi Z. Gyakorlati útmutató *EMG* vizsgálatokhoz Semmelweis Egyetem, ÁOK (mknft.hu)
45. Kómár J., Kiss G. Klinikai elektromiográfia, Golden Book kiadó, Budapest, 2000 ISBN 9639275034
46. Statland JM, Barohn RJ, McVey AL, Katz JS, Dimachkie MM. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin.* 2015 Nov;33(4):735-48. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.006.
47. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Apr 5;10:567-76. doi: 10.2147/NDT.S39592.
48. Joyce NC, Carter GT. Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *PM R.* 2013 May;5(5 Suppl):S89-95. doi: 10.1016/j.pmrj.2013.03.020.
49. Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *Continuum (Minneap Minn).* 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1185-207. doi: 10.1212/01.CON.0000455886.14298.a4.
50. Duleep A, Shefner J. Electrodiagnosis of motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013 Feb;24(1):139-51. doi: 10.1016/j.pmr.2012.08.022.
51. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve.* 2000 Oct;23(10):1488-502. doi: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1488::aid-mus4>3.0.co;2-e.
52. De Carvalho M, Swash M. Diagnosis and differential diagnosis of MND/ALS: IFCN handbook chapter. *Clin Neurophysiol Pract.* 2023 Dec 19;9:27-38. doi: 10.1016/j.cnp.2023.12.003.
53. Doyal A, Schoenherr JW, Flynn DN. Motor Evoked Potential. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580548/>
54. Vucic S, Ziemann U, Eisen A, et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Oct;84(10):1161-70. doi: 10.1136/jnnp-2012-304019.
55. Vucic S, Kiernan MC. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:561-75. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00045-0.
56. Grapperon AM, Verschueren A, Jouve E, et al. Assessing the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using the triple stimulation technique: A multicenter prospective study. *Clin Neurophysiol.* 2021 Oct;132(10):2551-2557. doi: 10.1016/j.clinph.2021.08.003.
57. Attarian S, Verschueren A, Pouget J. Magnetic stimulation including the triple-stimulation technique in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2007 Jul;36(1):55-61. doi: 10.1002/mus.20789.

58. Cheung G, Gawel MJ, Cooper PW, et al. Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Can J Neurol Sci.* 1995;22(1):37-44. DOI: 10.1017/s0317167100039442
59. Mitsumoto H, Ulug AM, Pullman SL, et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in *ALS*. *Neurology.* 2007;68(17):1402-1410. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260067.08048.6f
60. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, et al. Magnetization transfer imaging demonstrates degeneration of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 2):426-432. DOI: 10.1093/brain/awh351
61. Kalra S, Vitale A, Cashman NR, et al. Cerebral degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *J Neurol Sci.* 2006;240(1-2):53-58. DOI: 10.1016/j.jns.2005.09.017
62. Ellison DW, Love S, Chimelli L, et al. *Neuropathology: A Reference Text of CNS Pathology.* 3rd ed. Mosby Elsevier; 2013.
63. Bede P, Bokde AL, Byrne S, et al. Multiparametric MRI study of *ALS* stratified for the C9orf72 genotype. *Neurology.* 2013;81(4):361-369. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5eee
64. Agosta F, Canu E, Valsasina P, et al. Divergent brain network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2013;34(2):419-427. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.003
65. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, et al. Diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):861-868. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302189
66. Sach M, Winkler G, Glauche V, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2004;127(Pt 2):340-350. DOI: 10.1093/brain/awh048
67. Verstraete E, Turner MR, Grosskreutz J, et al. Mind the gap: the mismatch between clinical and imaging metrics in *ALS*. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(7-8):524-529. DOI: 10.3109/21678421.2015.1074704
68. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol.* 2010;17(4):526-e20. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02951.x
69. Grimm A, Decard BF, Athanasopoulou I, et al. Peripheral nerve ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Muscle Nerve.* 2015;51(5):639-645. DOI: 10.1002/mus.24629
70. Misawa S, Noto YI, Shibuya K, et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of *ALS*. *Neurology.* 2011;77(16):1532-1537. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318233b24f
71. Tsuji Y, Kanouchi T, Yokota T, et al. Ultrasound assessment of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(1):104-109. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.08.016

72. Cartwright MS, Walker FO, Goutman SA, et al. Ultrasonographic measures of muscle contraction in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol.* 2011;11:55. DOI: 10.1186/1471-2377-11-55
73. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(4):291-301. DOI: 10.1038/nrn784
74. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 1988;24(1):73-78. DOI: 10.1002/ana.410240114
75. Turner MR, Benatar M. Ensuring continued progress in biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2015;51(5):676-681. DOI: 10.1002/mus.24577
76. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 10th ed. McGraw-Hill education; 2014.
77. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(10):577-589. DOI: 10.1038/s41582-018-0058-z
78. Skillbäck T, Farahmand B, Rosengren L, et al. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology.* 2014;83(21):1945-1953. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001015
79. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* 2005;62(6):865-870. DOI: 10.1001/archneur.62.6.865
80. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, et al. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration.* 1995;4(2):209-216. DOI: 10.1006/neur.1995.0026
81. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med.* 1994;330(9):585-591. DOI: 10.1056/NEJM199412013312204
82. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 1996;347(9013):1425-1431. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)91074-6
83. Writing Group on behalf of the edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):505-512. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1.
84. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1083-1091. DOI: 10.1016/j.jns.2014.04.024.
85. Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z, et al. Effects of tofersen treatment in patients with *SOD1-ALS* in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine.* 2024 Feb 15;69:102495. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102495. PMID: 38384337; PMCID: PMC10878861

86. Dal Bello-Haas V, Florence JM. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12 . DOI: 10.1177/0885066613476256.
87. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, et al. Nutritional management in MND/*ALS* patients: an evidence-based review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7(4):195-202. DOI: 10.1007/s00415-006-0137-2.
88. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):140-147. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70397-1.
89. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (*MALS*) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):360-375. DOI: 10.3109/17482968.2012.725653.
90. Spataro R, Bono V, Marchese S, La Bella V. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):123-127. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.06.007.
91. Ball LJ, Beukelman DR, Pattee GL. Augmentative and alternative communication acceptance by individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Augment Altern Commun.* 2007;23(1):62-75. DOI: 10.1080/21678421.2017.1336244.
92. Pagnini F, Lunetta C, Rossi G, et al. Existential well-being and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychol Health.* 2010;25(6):735-748. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2010.04.007.
93. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. 1A complete listing of the BDNF Study Group. The *ALSFERS-R*: a revised *ALS* functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurological Sci.* 1999;169(1–2):13–21. doi: 10.1016/s0022-510x (99)00210-5.
94. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119(Pt 4):1055–66. doi: 10.1093/brain/119.4.1055
95. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the medical research council (*MRC*) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabilitation Med.* 2008;40(8):665–71. doi: 10.2340/16501977-0235.
96. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. *ALSFERS-R* score and its ratio: a useful predictor for *ALS*-progression. *J Neurological Sci.* 2008;275(1–2):69–73. doi: 10.1016/j.jns.2008.07.016
97. Štětkařová I, Ehler E. Diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis: up to date. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb;11(2):231. doi: 10.3390/diagnostics11020231.
98. Szmjdt-Sałkowska E, Rowińska-Marcińska K. *BR* in motor neuron disease. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* (2005) 45 (5):313-7

99. Podikoglou DG., Avramidis TG, Papadimitriou AL. *BR* in primary lateral sclerosis. Journal of Neurology, Neuro-surgery & Psychiatry. (2004 ) 75(7):1064–5. doi: 10.1136/jnnp.2003.017954
100. Shimoda M, Yokoyama Y, Okada A, Nakashima K, Takahashi K. Electrically induced *BR* and clinical blinking ability in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica (2009); 29;92(2):141–4. doi: 10.1111/j.1600- 0404.1995.tb01028.x.
101. Sunohara N, Mukoyama M, Funamoto H, Kamei N, Tomi H, Satoyoshi E. Supranuclear paralysis preventing lid closure in amyotrophic lateral sclerosis. Japan Journal of Medicine. (1989); 28(4):515-9. doi: 10.2169/internalmedicine1962.28.515
102. Cengiz B, Ercan MB, İskender M, Kuruoğlu HR. Brainstem reflex excitability changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Muscle & Nerve. (2017); 56 (5):925-929. doi: 10.1002/mus.25580.
103. Londral A, Pinto A, Pinto S, Azevedo L, De Carvalho M. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. Muscle & Nerve. (2015) 30;52(6):933–41. doi 10.1002/mus.24659
104. Burke T, Galvin M, Pinto-Grau M, Lonergan K, Madden C, Mays I, et al. Caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis: investigating quality of life, caregiver burden, service engagement, and patient survival. Journal of Neurology. (2017); 264(5):898–904. doi:10.1007/s00415-017-8448-5
105. Fitzek S, Fitzek C, Marx J, Speckter H, Urban PP, Thömke F, et al. *BR R2* changes and localisation of lesions in the lower brainstem (Wallenberg’s syndrome): an electrophysiological and MRI study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (1999); 67(5):630–6 doi: 10.1136/jnnp.67.5.630.
106. Devine MS, Kiernan MC, Heggie S, McCombe PA, Henderson RD. Study of motor asymmetry in *ALS* indicates an effect of limb dominance on onset and spread of weakness, and an important role for upper motor neurons. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. (2014) Dec;15(7-8):481-7. doi: 10.3109/21678421.2014.906617.
107. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Eurals Consortium. Prognostic factors in *ALS*: A critical review. Amyotrophic Lateral Sclerosis. (2009) ;10(5-6):310-23. doi: 10.3109/17482960802566824
108. Zakharova MN, Abramova AA. Lower and upper motor neuron involvement and their impact on disease prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. Neural Regeneration Research. (2022) ;17(1):65-73. doi: 10.4103/1673-5374.314289.
109. Basiri, K; Zareh, M; Khosravi, S. *BR* as a Complementary Test to MRI in Early Detection of Brainstem Infarctions: Comparison of *BR* Abnormalities in Anterior Versus Posterior Circulation Strokes. Journal of Research in Medical Sciences, (2004) p. 162-167, ISSN 1735-7136.
110. Stålberg E, Schwartz MS, Thiele B, Schiller HH. The normal motor unit in man. A single fibre *EMG* multielectrode investigation Journal of Neuroscience. (1976);27(3):291-301. doi: 10.1016/0022-510x (76)90002-2

111. Sonkodi B, Hortobágyi T. Amyotrophic lateral sclerosis and delayed onset muscle soreness in light of the impaired blink and stretch reflexes - watch out for Piezo2. *Open Medicine* (2022) 1;17(1):397-402. doi: 10.1515/med-2022-0444.

## **11. Tárgyszavak**

amyotrophias lateralsclerosis, individuális prognózis, funkcionális skálák, szubklinikus neurológiai károsodás, BR, egyes rost miográfia, arcizmok, ED izom

amyotrophic lateral sclerosis, individual prognosis, functional scales, subclinical neurological impairment, BR, single fiber electromyography, facial muscles, ED muscle

## 12. Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

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

## 13. 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/431/2024.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Rostás Róbert  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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





### További közlemények

3. Csikai, E., Andrejkovics, M., Balajthy-Hidegh, B., Hofgárt, G., Kardos, L., Diószegi, Á., **Rostás, R.**, Czuriga-Kovács, K. R., Csongrádi, É., Csiba, L.: Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on reversibility of alterations in arterial wall and cognitive performance associated with early hypertension: a follow-up study.  
*Medicine (Baltimore)*. 98 (34), 1-9, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000016966>  
IF: 1.552

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,952**

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

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

Debrecen, 2024.08.23.



## 14. Függelék

### 14.1. ALSFRS-R pontozórendszer

#### Beszéd

- 4: Normális
- 3: Érthető, de enyhe nehézségek megjelennek
- 2: Érthető ismétléssel
- 1: Nehezen érthető, non-verbális kommunikáció szükséges
- 0: Érthetetlen

#### Nyálfolyás

- 4: Nincs
- 3: Minimális, éjszaka előfordulhat
- 2: Mérsékelt, időnként nappal is előfordul
- 1: Súlyos fokú nyálfolyás
- 0: Folyamatos nyálfolyás, nyálcsorgás miatt nyálkendő alkalmazása szükséges

#### Nyelés

- 4: Normális
- 3: Enyhe nehézségek, ritkán félrenyelés előfordul
- 2: A félrenyelések miatt speciális diéta szükséges
- 1: Súlyos nehézségek, folyékony étrend szükséges, alkalmanként nasogastrikus tubus szükséges □ 0: Nem tud nyelni

#### Kézírás

- 4: Normális
- 3: Enyhe nehézségek, elmosott, de olvasható kézírás
- 2: Nem minden szó olvasható
- 1: Képes tollat fogni, de írni nem tud.
- 0: Képtelen megfogni a tollat

#### Élelmiszer felszeletelése

- 4: Normális

- 3: Kissé lassú és ügyetlen, de nincs szükség segítségre
- 2: A legtöbb élelmiszert vághatja, bár ügyetlen és lassú; némi segítségre van szükség
- 1: Az ételt valakinek fel kell vágnia, de még tud táplálkozni
- 0: Képtelen felválni az ételeket

### **Öltözködés és higiénia**

- 4: Normális
- 3: Önállóan kivitelezzi, de mérsékelttel hatékonyabbal
- 2: Időszakos segítségnyújtás szükséges, de önállóan kivitelezzi
- 1: Gyakori segítségnyújtás mellett tudja csak kivitelezni
- 0: Önállóan nem tudja kivitelezni

### **Ágyban való megfordulás**

- 4: Normális
- 3: Mérsékelt nehézségek
- 2: Súlyos nehézségek, időnként segítséggel tudja kivitelezni
- 1: A mozgást el tudja indítani, de önállóan nem tudja kivitelezni
- 0: Képtelen megfordulni, vagy elindítani a mozgást

### **Séta**

- 4: Normális
- 3: Korai, enyhe járási nehézségek
- 2: Segítséggel önállóan járóképes
- 1: Súlyos nehézségek, az alsóvégtagot tudja mozgatni, de önállóan járni nem tud
- 0: Nincs célzott lábmozgás

### **Lépcsómászás**

- 4: Normális
- 3: Enyhe bizonytalanság, a mozgás kivitelezése időnként lassabb
- 2: Mérsékelt bizonytalanság, időnként elfárad
- 1: Súlyos nehézségek, segítség szükséges
- 0: Képtelen

### **Dyspnoe**

- 4: Nincs

- 3: Járás közben jelentkezik
- 2: Hétköznapi tevékenységek közben is jelentkezik
- 1: Nyugalomban is jelentkezik □ 0: Légzéstámogatás időnként szükséges

### **Orthopnoe**

- 4: Nincs
- 3: Időnként alvási nehézségeket okoz
- 2: Rendszeres alvási nehézségeket okoz, az alvás során párnára van szükség a fej megemelése céljából
- 1: Csak ülve tud aludni
- 0: Nem tud aludni az orthopnoe miatt

### **Légzési elégtelenség**

- 4: Nincs szükség eszközös légzéstámogatásra
- 3: Időszakosan nem invazív légzéstámogatás (*BIPAP*) szükséges
- 2: Gyakran igényel nem invazív légzéstámogatást (*BIPAP*), de folyamatos alkalmazása nem szükséges
- 1: Folyamatos, nem invazív lélegeztetés szükséges
- 0: Invazív lélegeztetés szükséges, intubáció vagy tracheostoma alkalmazásával

### **14.2. Medical Research Council (MRC) izomerő pontozórendszer**

- 0: Nincs izomösszehúzóadás
- 1: Látható vagy tapintható izomösszehúzóadás, de az ízületben mozgás nincs
- 2: Aktív mozgás csak a gravitációs erő kiiktatásával kivitelezhető
- 3: Mozcás gravitációval szemben
- 4: Mozcás gravitációval és enyhe fokú ellenállással szemben
- 5: Megtartott izomerő

## **14.3 ALS Diagnosztikai Kritériumok áttekintése**

### **1. El Escorial Kritériumok**

- **Cél:** Az *ALS* diagnózisának standardizálása.
- **Kritériumok:**

- Felső motoneuron és alsó motoneuron károsodás jelei három testtájékon (bulbáris, nyaki, mellkasi vagy ágyéki).
- Alternatív diagnózisok kizárása.
- **Korlátok:**
  - Az alsó motoneuron károsodás kimutatásának nehézsége miatt késhet a diagnózis, különösen bulbáris kezdetű *ALS* esetén.

## 2. Airlie House Kritériumok

- **Újítás:** További hangsúlyt fektet a neurofiziológiai vizsgálatokra.
- **Kritériumok:**
  - *EMG* használata az alsó motoneuron degeneráció kimutatására.
  - Továbbra is szükség van az felső motoneuron károsodás bizonyítására.
- **Korlátok:**
  - A felső motoneuron érintettségének bizonyítása még mindig nehézséget okozott, ami késleltette a diagnózist.

## 3. Awaji-Shima Kritériumok

- **Újítás:** A felső motoneuron károsodására utaló *EMG* eltérések elfogadhatóak.
- **Cél:** A mielőbbi diagnózis elősegítése, különösen a felső motoneuron károsodás eseteiben.
- **Jelentőség:** Az elektrofiziológiai és klinikai adatok integrálása a diagnózis pontosságának növelésére.

## 4. Revideált El Escorial Kritériumok

- **Újítás:** Az El Escorial kritériumok újabb változata, amely finomítja a diagnosztikai kategóriákat és integrálja az Awaji-Shima kritériumok ajánlásait.
- **Jelentőség:** Fokozott érzékenység és specificitás az elektrofiziológiai evidenciák finomítása révén.

## 5. Gold Coast Kritériumok

- **Újítás:**
  - *ALS* diagnózis felállítható progresszív alsó motoneuron degeneráció alapján, amelyet klinikailag vagy elektrofiziológiailag igazolnak.
  - Nem szükséges a felső motoneuron károsodás bizonyítása.
- **Jelentőség:**

- Lehetővé teszi az *ALS* korábbi diagnózisát olyan esetekben, ahol a felső motoneuron részvétel megállapítása korlátozott.
- Gyorsabb diagnosztikai folyamat és korábbi beavatkozást tesz lehetővé.