

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Vizsgálatok a neuromuszkuláris junkció
egészséges és kóros állapotaiban**

Dr. Kozák Márk

Témavezető: Dr. Boczán Judit, PhD



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2026

Vizsgálatok a neuromuszkuláris junkció egészséges és kóros állapotaiban

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

Írta: Dr. Kozák Márk okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja keretében

Témavezető: Dr. Boczán Judit, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Griger Zoltán PhD
Dr. Varga Edina, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:

Prof. Dr. Szűcs Gabriella PhD, MTA doktora

tagok:

Dr. Horváth Ildikó Fanny, PhD

Dr. Mezei Zsolt, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület tanterme,
2026.március 31. 13 óra

TARTALOMJEGYZÉK

1.	BEVEZETÉS	4
2.	CÉLKITŰZÉSEK	7
3.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	8
	3.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN	8
	3.1.1. RÉSZTVEVŐK.....	8
	3.1.2. RNS VIZSGÁLAT KIVITELEZÉSE	8
	3.1.3. STATISZTIKAI ELEMZÉS	9
	3.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN.....	10
	3.2.1. RÉSZTVEVŐK.....	10
	3.2.2. NEUROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK.....	10
	3.2.3. SZEROLÓGIAI VIZSGÁLATOK	10
	3.2.4. KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK.....	11
	3.2.5. IZOMBIOPSZIA.....	12
	3.2.6. A BETEGEK KLASSZIFIKÁCIÓJA IDIOPÁTHIÁS GYULLADÁSOS MYOPATHIÁRA (IIM)	12
	3.2.7. A MYASTHENIA GRAVIS SÚLYOSSÁGÁT ÉRTÉKELŐ SKÁLÁK.....	12
	3.2.8. STATISZTIKAI ELEMZÉS	13
4.	EREDMÉNYEK	14
	4.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN	14
	4.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN.....	15
	4.2.1. EMELKEDETT CK-SZINT	16
	4.2.2 MSA/MAA ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE.....	19
	4.2.3 SZÉRUM D-VITAMIN KONCENTRÁCIÓK ALAKULÁSA	20
5.	MEGBESZÉLÉS.....	22
	5.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN	22
	5.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN.....	26
6.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	32
7.	ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	33
8.	PUBLIKÁCIÓK.....	35
9.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	35

1. BEVEZETÉS

Újszülöttekben, csecsemőkben vagy kisgyermekekben az izomhipotónia és a vázizomzat csökkent funkciója neuromuszkuláris rendellenességekre, például veleszületett (kongenitális) myasthenia szindrómára (CMS) utalhat. CMS-re gyanús esetekben a neuromuszkuláris funkció funkcionális hibájának megerősítésére klinikai neurofiziológiai tesztek elvégzése alapvető fontosságú.

Első lépésként a repetitív ideg ingerléses (RNS) vizsgálat elvégzése ajánlott, amely értékes eszköz a NMJ diszfunkció pre- és posztzinaptikus eredetének megkülönböztetésére, valamint segíthet a CMS-gyanús betegek további genetikai vizsgálatainak indikálásában is. Egy másik lehetőség a stimulációs egyes-rost elektromyográfia (SFEMG) alkalmazása, amely ugyan az előbbinél érzékenyebb módszer, de kevesebb információval szolgál a feltárt eltérések pontos helyéről, és jelentősebb szakértelmet kíván a vizsgálatot végző neurofiziológustól.

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

A posztzinaptikus membránban elhelyezkedő, a neuromuszkuláris ingerület átvitelben alapvető fontosságú acetilkolin receptor alegység-összetétele az ember fejlődése során változik: míg főtálas, újszülött- és csecsemőkorban a két α , egy β és egy δ mellett egy γ alegység alkot komplexet, addig a felnőttkori formában a γ alegység helyett ϵ típus jelenik meg. Nem ismert, hogy ezek a szerkezeti változások milyen mértékben befolyásolják a NMJ funkcionális jellemzőit. Vizsgálatok kimutatták, hogy a 'train-of-four' érték, a poszt-tetánias facilitáció, valamint a "twitch-to-tetanus" arány jelentősen változik az élet első hónapjaiban és éveiben. Egyes kutatások azt is kimutatták, hogy a csecsemők neuromuszkuláris funkciói sokkal ellenállóbbak a depolarizáló izomrelaxánsokkal szemben, mint például a szukcinilkolin, összehasonlítva a nem depolarizáló izomrelaxánsok, például a tubokurarin hatásával.

A RNS életkorspecifikus normálértékeiben nincs egyetértés. Számos neurofiziológiai tankönyv és szakcikk javasolja a felnőttkori határértékek (10%-os csökkenés) alkalmazását az eltérés kimutatására. Az irodalomban mindössze öt publikáció foglalkozik egészséges

gyermekek RNS vizsgálatával, amelyek közül néhány olyan technikákat használt, amelyek már nincsenek jelen a mai klinikai gyakorlatban.

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

A myasthenia gravis (MG) és az idiopáthiás inflammatorikus myopathia (IIM) ritka autoimmun betegségek, amelyek a vázizmokat érintik. Mindkét állapot izomgyengeséget okoz, ami megnehezíti a megkülönböztetésüket, ha egyidejűleg fordulnak elő. A két betegség ritkán, de megjelenhet egyszerre.

MG esetén az autoantitestek a neuromuszkuláris junction komponenseit célozzák meg, leggyakrabban az acetilkolin receptort (a betegek 85%-ában). Anti-AChR-negatív esetekben MUSK (a betegek 6%-ában), lipoprotein-receptorhoz kapcsolt peptid 4 (anti-LRP4), rianodin receptor (RyR) és titin elleni antitestek is kimutathatók. A thymus kóros elváltozásai fontos szerepet játszanak az MG patogenezisében, és az esetek több mint 50%-ában jelen vannak.

Az IIM négy fő klinikai csoportba sorolható: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), immun-mediált nekrotizáló myopathia (IMNM) és sporadikus inklúziós test myositis (IBM). A klinikoszerológiai felosztás ugyanakkor további alcsoportként különíti el az antiszintetáz szindrómát (ASys), amely önálló klinikai fenotípusként gyakori megjelenésű.

Myositis esetében a myositissel társult (MAA) és a myositis-specifikus (MSA) antitestek jelentősen segíthetnek a betegség osztályozásában.

Ezek az antitestek a klasszikus DM/PM-esetek körülbelül 75%-ában kimutathatók, de általában hiányoznak a szérumból MG esetén. A myositis-specifikus antitestek többsége citoplazmatikus ribonukleoproteineket céloz meg, a hozzájuk kapcsolódó antitestek közé tartozik az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-SRP, anti-Mi-2 β és anti-Mi-2 α , míg a myositis-asszociált antitestek közé tartozik az anti-PM-Scl-75, anti-PM-Scl-100, anti-Ku és anti-Ro-52. Thymus elváltozás nem játszik szerepet ezekben a betegségekben.

Klinikai szempontból a MG és IIM tünetei számos szempontból hasonlóak. A két betegséget azonban megkülönböztetik az ocularis tünetek, amelyek MG-ban gyakoriak, míg IIM-ben gyakorlatilag hiányoznak. Az izomgyengeség mindkét betegségben lehet generalizált vagy lokalizált, érintheti a bulbáris, légző-, axiális vagy proximális izmokat. A MG-ban szenvedő betegek esetében az izomgyengeség a nap folyamán ingadozik és fizikai aktivitással fokozódik, míg az IIM betegeknél az izomgyengeség állandó intenzitású, fizikai aktivitással nem változik, de hetek/hónapok alatt fokozatosan súlyosbodik, és gyakran társul myalgiaival.

Emellett a szérumban kreatin-kináz (CK) szintje általában emelkedett myositisben, míg MG esetén általában fiziológiás.

A két betegség együttes előfordulása nagyon ritkának tűnik – a szakirodalomban mindössze körülbelül 50 esetet publikáltak (főként esettanulmányok). Ezek alapján elmondható, hogy korlátozott adatok állnak csupán rendelkezésre az IIM előfordulási gyakoriságáról MG-s betegek körében.

Az ilyen esetek felismerése nagyon fontos, ugyanis a myasthenia gravis kezelése eltér a myositis kezelésétől. Myasthenia gravis esetén az elsőként választandó terápia a pyridostigmin, mely ACh-észteráz inhibitor és fokozza a transzmissziót a NMJ-ban, ezzel szemben myositisben az elsőként választandó terápia a szteroid. A páciensek mindkét kórképben igényelhetnek immunszuppresszív terápiát, azonban a myositissal ellentétben, MG-ban a hirtelen alkalmazott nagy dózisú szteroid az izomgyengeség exacerbációjához, myasthenias krízishez is vezethet.

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

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

2. CÉLKITŰZÉSEK

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

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN

3.1.1. RÉSZTVEVŐK

A vizsgálatba 54 gyermeket válogattunk be, valamennyi vizsgálatot a szülők írásos hozzájárulásával és teljes körű tájékoztatása mellett végeztük el.

A gyermekek elektív sebészeti eljárásokon estek át (pl. húgycsőplasztika, vesemedence-plasztika, szájpapulasztika, lágyéksérp-plasztika, orchidopexia, húgyvezeték-reimplantáció vagy ureterokele-műtét). Időkorlát miatt (a műtétek elsőbbséget élveztek az elektrofiziológiai mérésekkel szemben) 20 esetben az RNS tesztet nem sikerült teljeskörűen elvégezni. A tanulmányban így összesen 34 gyermek (23 fiú és 11 lány, életkoruk 0–48 hónap között) adatait használtuk fel az elemzéshez. Minden alany korának megfelelően érett volt, és nem volt ismert neuromuszkuláris betegségük.

A kutatást a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésegészségügyi Intézet is jóváhagyta (OGYÉI/38595/2017). A vizsgálat megfelel a Világ Orvosi Szövetség Etikai Kódexe (Helsinki Nyilatkozat) előírásainak.

3.1.2. RNS VIZSGÁLAT KIVITELEZÉSE

A vizsgálat a sebészeti beavatkozás előtt történt. Az RNS teszt előtt a gyermekeket intravénásan adott 3 mg/kg propofol, 0,1 mg/kg midazolám és 1,9 µg/kg fentanil kombinációjával szedálták egy gyermekaneszteziológiában jártas szakember irányításával. A vizsgálatot követően az anesztézia szintjét a műtét beavatkozás igényei szerint mélyítették. A vizsgálat során a vérnyomást, az EKG-t és az SpO₂-t folyamatosan monitoroztuk.

Az összetett izom akciós potenciálokat (compound muscle action potential, CMAP) felszíni elektróda segítségével rögzítettük, miközben a kulcsont felett (7 esetben a jobb, 27 esetben a bal oldalon) az axilláris ideget ismételt 3 Hz-es szupramaximális stimulációknak vetettük alá. A stimuláló elektródák közötti távolság 1,5 cm volt. Az aktív elektródát a deltaizom hasára helyeztük. A referencia elektróda a vállcsúcsra, a föld elektróda pedig az epicondylus laterálisra került.

A stimuláció szabályozott áramimpulzusokból állt, amelyek időtartama 0,2 ms volt. A szupramaximális stimuláció eléréséhez addig növeltük az impulzus intenzitását, amíg a CMAP mérete elérte a maximumot, majd az intenzitást további 25%-kal emeltük (általában kb. 20 mA). A vizsgálat során a résztvevők hanyatt feküdtek, felső végtagjaikat rögzítettük és a bőr hőmérsékletét 32°C felett tartottuk.

A tesztekét DANTEC Keypoint Portable EMG készülékkel (Middleton, WI, USA) végeztük. A 3 Hz-es, 10 impulzusból álló szupramaximális stimulációt elsőként nyugalmi állapotban alkalmaztuk, ezt követően egy 30 Hz-es, 1 másodpercig tartó tetánias ingerlés következett. Közvetlenül ezután (2 másodpercen belül), majd 20 másodperccel és 1 perccel a tetánias ingerlést követően ismét egy-egy újabb 3 Hz-es sorozat ingerlés következett.

A CMAP negatív csúcsának amplitúdóját és területét mértük, az első és a negyedik potenciál közötti csökkenést (decrementet) határoztuk meg. Meghatároztuk az első post-tetánias CMAP amplitúdójának százalékos változását az első, pre-tetánias CMAP-hoz képest is. Ha a CMAP amplitúdója emelkedett a tetánias stimuláció után, azt poszt-tetánias facilitációnak, ellenkező esetben pedig poszt-tetánias kimerülésnek neveztük. A tetánias ingerlés alatti legmagasabb CMAP amplitúdójának és az első pre-tetánias CMAP amplitúdójának arányát ("twitch-to-tetanus" arány) szintén kiszámítottuk. A pulzusszámot folyamatosan rögzítettük nyugalomban, valamint a 3 Hz-es és 30 Hz-es stimulációk alatt is.

3.1.3. STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az elemzéshez egy kényelmi mintát használtunk, amely nem alapult előzetesen kiszámított minta-elemszámon. A normál eloszlást Shapiro-Wilk normalitás teszttel vizsgáltuk. Az életkor és a CMAP amplitúdó- és terület decrement, a poszt-tetánias facilitáció, a "twitch-to-tetanus" arány, valamint az eljárás során bekövetkező pulzusváltozások közötti korrelációt Spearman-teszttel elemeztük. Az értéktartományokat medián $\pm$ IQR (interkvartilis tartomány) formájában határoztuk meg, mivel a csoportok többségénél nem mutatkozott normál eloszlás. A CMAP terület decrement értékeket Kruskal-Wallis teszttel, majd Dunn többszörös összehasonlító teszttel értékeltük. A periprocedurális pulzusértékeket, amelyeket 3 és 30 Hz-es stimuláció előtt és közben rögzítettünk, Friedman-teszttel, majd Dunn többszörös összehasonlító teszttel értékeltük. Az értékeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a $p < 0,05$ volt. A korreláció szintjét a meghatározott korrelációs együtthatók alapján határoztuk meg (mérsékelt korreláció, ha $\rho = 0,40-0,69$)

3.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN

3.2.1. RÉSZTVEVŐK

A vizsgálatba 101 olyan myasthenia gravisban szenvedő beteget vontunk be, akik 2019. december 3. és 2022. március 17. között jelentek meg a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikájának regionális terciér Neuromuszkuláris Szakrendelésén. A MG diagnózisát a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően klinikai, immunológiai, neurofiziológiai és farmakológiai kritériumok alapján állapítottuk meg korábban.

A kutatást a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága (DE RKEB/IKEB 5313-2019) és az illetékes kormányzati szerv jóváhagyásával végeztük. A vizsgálat megfelel az Orvosi Világszövetség Etikai Kódexének (Helsinki Nyilatkozat). Minden vizsgálatot a résztvevők részletes tájékoztatását követően, beleegyezésükkel és írásos hozzájárulásuk birtokában végeztünk el.

3.2.2. NEUROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

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

3.2.3. SZEROLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A vizsgálatban részt vevő betegek vérmintáiban a szérum CK és D-vitamin szintjét a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében határozták meg. A CK-szintek meghatározása automatizált enzimátikus eljárással történt, a referencia-tartomány 40–200 U/L között volt. A D-vitamin esetében az alsó határérték 75 nmol/L volt. A myositis-specifikus és myositis-asszociált autoantitestek jelenlétét line blot teszt segítségével, a gyártó ajánlásainak megfelelően vizsgáltuk (Euroimmun, Lübeck, Németország). Ezt a vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Klinikai Neurofiziológiai Tanszékének laboratóriumában végeztük el. A tesztpanel 16 különböző autoantigént tartalmazott (Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ

és Ro-52). Az autoantitestek jelenlétét a sávok színintenzitása alapján értékeltük, a gyártó által javasolt kategóriák szerint (negatív (-), kétes (+/-), egyszeresen pozitív (+), kétszeresen pozitív (++) , háromszorosan pozitív (+++)). Az elemzések során pozitívnak minősítettük azokat az eseteket, amelyeknél a reaktivitás legalább egyszeresen pozitív volt (+, ++ vagy +++), míg a negatív (-) és kétes (+/-) eredményeket negatívként értékeltük. A line blot vizsgálatokat a teljes vizsgálati időszak alatt egységes módszertannal, minden esetben független és objektív értékelés mellett végeztük, biztosítva ezzel az adatok megbízhatóságát és összehasonlíthatóságát.

A vizsgálatba bevont betegek jelentős részénél a korábbi, myasthenia irányú átvizsgálás részeként meghatározták az AChR, valamint a MuSK elleni antitestek szintjét is. Az antitestvizsgálatok ELISA módszerrel történtek. Az AChR-antitesteket az Euroimmun AG készletével, míg a MuSK-antitesteket a Tecan IBL International MuSK-Ab ELISA tesztel határozták meg. A vizsgálatokat a PTE KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézetében, illetve a SYNLAB laboratóriumában végezték.

Ezen vizsgálatok elvégzése azonban nem történt meg minden beteg esetében, mivel ezek a tesztek nem tartoznak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által finanszírozott vizsgálatok közé (a vizsgálat azon betegek esetén történt meg, akik annak költségét vállalták).

3.2.4. KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

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

A képek alapján az alábbi kóros elváltozások értékelése történt meg:

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

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

3.2.5. IZOMBIOPSZIA

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

3.2.6. A BETEGEK KLASSZIFIKÁCIÓJA IDIOPÁTHIÁS GYULLADÁSOS MYOPATHIÁRA (IIM)

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

3.2.7. A MYASTHENIA GRAVIS SÚLYOSSÁGÁT ÉRTÉKELŐ SKÁLÁK

A vizsgálatba történő belépéskor a myasthenia gravis súlyosságát a Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) által kidolgozott klinikai osztályozási rendszer segítségével állapítottuk meg. Ez az osztályozás a betegeket öt fő kategóriába (I–V) sorolja az izomgyengeség mértéke és testtáji eloszlása alapján. A betegségterhet a Myasthenia Gravis Composite (MGC) skála alkalmazásával határoztuk meg. Ez egy validált mérőeszköz, amely ötvözi az orvosi vizsgálaton alapuló objektív adatokat a beteg által észlelt tünetekkel. A skála több doménre terjed ki, így átfogó képet nyújt a betegség súlyosságáról: értékeli az okuláris, bulbáris, respiratorikus és végtagi izomérzékenységet is. Az MGC pontszám különösen hasznos eszköz a klinikai állapot nyomon követésére, valamint a terápiás válasz objektív értékelésére.

3.2.8. STATISZTIKAI ELEMZÉS

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

4. EREDMÉNYEK

4.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN

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

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

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

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

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

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

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

Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat során, illetve azt követően nem merültek fel biztonsági aggályok (pl. végtagmozgás korlátozottsága, véraláfutás, vagy érzékenység az ingerlés helyén), illetve a görbék a legtöbb esetben jól reprodukálhatók voltak. Ugyanakkor bizonyos esetekben nehézséget jelentett a stabil alapvonal beállítása és fenntartása, különösen akkor, ha a szedáció nem bizonyult kellően hatékornak. Lényeges tanulság, hogy a jó minőségű regisztrátumok eléréséhez megfelelő időráfordítás szükséges, ami ebben a klinikai környezetben néha nehezen volt kivitelezhető.

4.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN

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

70 év], míg a myasthenia gravis kialakulásakor mért életkor mediánja 43 év volt [IQR: 30–57 év]. A betegség fennállásának medián időtartama 7 évnek bizonyult [IQR: 2,0–17 év].

A klinikai altípusokat tekintve a legtöbb betegnél generalizált myasthenia gravist diagnosztizáltunk (68 fő, 67,33%), míg 18 betegnél (17,82%) bulbáris, 15 esetben (14,85%) pedig okuláris forma volt jelen.

A szerológiai vizsgálatok 67 páciensnél igazoltak AChR-elleni antitest pozitivitást, további 4 betegnél MuSK-ellenes antitestek voltak kimutathatók. Szeronegatívnak (AChR és MuSK antitest negatív) összesen 14 beteget minősítettünk. 16 páciens esetében a MG diagnózisa elektrofiziológiai vizsgálatokon alapult, ezekben az esetekben antitest vizsgálatra nem került sor.

Az átvizsgálásuk során rutinszerűen alkalmazott mellkas CT vizsgálat hat betegnél thymomat, míg 39 főnél thymus hyperplasiát igazolt.

4.2.1. EMELKEDETT CK-SZINT

A vizsgálatba bevont 101 beteg közül 10 főnél (9,9%) észleltünk emelkedett szérum CK-szintet a vizsgálatba lépés időpontjában. Közülük hét beteg AChR-ellenes antitest pozitív volt, kettő szeronegatív, és egyikük sem mutatott MuSK-ellenes antitest pozitivitást. Egy betegnél sem AChR, sem MUSK antitest meghatározás nem történt.

Hat betegnél a CK-érték nem haladta meg a normál tartomány felső határának kétszeresét, közülük három betegnél a kontroll vérvétel során a CK szint normalizálódott (3., 6. és 7. beteg). A 8. és 10. betegnél enyhén emelkedett értéket észleltünk, míg a 9. betegnél a CK-szint későbbi kontroll alkalmával meghaladta a normál tartomány felső határának kétszeresét.

Az EMG vizsgálat a 3. betegnél enyhe myopathiás eltérést mutatott, míg a többi beteg esetében nem találtunk kóros eltérést. A 9. beteg MRI-vizsgálata negatív volt, és az idiopáthiás gyulladásos myopathiák osztályozására szolgáló online kalkulátor alapján sem merült fel myositis gyanúja, így nála izombiopsziát nem végeztünk. A többi betegnél sem történt MRI- vagy biopsziás vizsgálat. Ezen betegek egyikénél sem mutattunk ki MSA vagy MAA típusú autoantitesteket.

További négy beteg esetében (1., 2., 4. és 5. beteg) ismételten kimutatható volt a szérum CK-szint olyan mértékű emelkedése, amely meghaladta a normálérték felső határának kétszeresét.

Az 1. és az 5. betegnél az elektromyográfia myositisre utaló jeleket mutatott, míg a 2. és 4. betegnél a vizsgálat enyhe myopathiás eltéréseket igazolt.

Az MRI-vizsgálatok során az 1. és a 4. esetben gyulladásos izomérzékenység gyanúja merült fel, míg a 2. betegnél kötőszövetes-zsíros átalakulásra utaló eltérést írtak le. Az 5. betegnél az MRI nem mutatott kóros eltérést. Izombiopsziára az összes említett esetben sor került: az 1. betegnél a myositis diagnózisát szövettanilag is megerősítették, a 2. betegnél izomdisztrófiára utaló elváltozások voltak, a 4. betegnél myopathiás, míg az 5. betegnél enyhe, myastheniához társuló nem specifikus eltérések voltak jelen.

A szerológiai vizsgálatok alapján az 1. betegnél Jo-1, PM/Scl-75 és Ro52 autoantitestek jelenléte igazolódott. A többi esetben MSA vagy MAA antitestek nem voltak kimutathatók, ugyanakkor a 4. betegnél GAD65 elleni antitest pozitivitást észleltünk.

Az IIM EULAR/ACR online klasszifikációs eszköze alapján az 1. beteg esetében egyértelmű IIM diagnózis állapítható meg, míg a 4. és 5. betegnél a kalkuláció alapján valószínű myositis volt feltételezhető.

A normál, illetve emelkedett CK-szinttel rendelkező betegek MGC-pontszámainak összehasonlítása statisztikailag nem bizonyult szignifikánsan eltérőnek (medián [IQR]: 4,0 [1,0–7,0] vs. 3,5 [2,25–7,0]; $p = 0,9841$).

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

1. beteg

Egy 32 éves nőbetegnél 2017 óta fennálló polyarthritissel, Raynaud-jelenséggel, myalgia és emelkedett CK-értékek (maximum 10 000 U/l) szerepeltek az anamnézisben. Az EMG, a végtagi MRI és a musculus vastus lateralisból végzett izombiopszia myositist igazolt. A szerológiai vizsgálatok pozitív anti-Jo-1, anti-PM/Scl-75 és anti-Ro52 antitesteket mutattak ki. antiszintetáz szindróma diagnózisa került megállapításra. Nagydózisú szteroid- és metotrexát kezelést kapott, melyre klinikai javulás következett be. A HRCT vizsgálaton thymus perzisztens volt igazolható, alveolitis és fibrosist nem volt látható. A szérumban AChR-antitest volt kimutatható (0,56 nmol/l; a határérték: 0,4 nmol/l). A 2017-ben történt neurológiai vizsgálat során eltérést nem találtak, az RNS teszt eredménye szintén negatívnak bizonyult. Ekkor a beteg már 4,5 hónapja részesült szteroid- és metotrexát terápiában. A myositis 2018-as fellángolása

miatt metotrexát helyett ciklosporinra váltottak. 2019-ben nyaki flexor gyengeség és proximális végtaggyengeség alakult ki, ami napi kétszer 60 mg pyridostigmin adására jól reagált. Mellkas CT-n thymus persistens jelei voltak láthatóak. A gyakori myositis-exacerbációk miatt 2019-ben intravénás immunglobulin (IVIg) kezelést indítottak. 2020 januárjában megtörtént a thymectomy, a szövettani vizsgálat perzisztáló thymust és egy kis paragangliomát igazolt. A műtétet követő hónapokban ptosis, mimikai izomgyengeség és végtagi fáradékonyság jelentkezett, normális CK-értékek mellett. A pyridostigmin dózisának emelése tüneti javulást eredményezett. Azóta myastheniás tünetei stabilak. A ciklosporin mellékhatásai miatt 2021-ben azathioprinre, majd 2022-ben hatástalanság miatt mikofenolát-mofetilre váltottak. 2024-ben, aktív myositis és HRCT-vel igazolt tüdőfibrózis miatt rituximab-kezelést kezdtek. Jelenleg remisszióban van, terápiája: pyridostigmin 3×60 mg, metilprednizolon 8 mg, mikofenolát-mofetil 2×1000 mg, havi 60 g IVIg és rituximab.

2. beteg

A 70 éves nőbeteg esetében négy éve fennálló proximális alsó végtagi izomgyengeség állt fenn, amelyhez az elmúlt három évben kétoldali, fluktuáló ptosis, valamint enyhe nyelési nehezítettség társult. A szerológiai vizsgálat AChR-elleni antitestet igazolt a szérumban (4,08 nmol/l). A tünetek részleges javulást mutattak pyridostigmin-kezelés hatására. A laboratóriumi eredmények tartósan emelkedett CK szintet mutattak (~600 U/l). Az EMG vizsgálat myopathiára utaló eltéréseket tárt fel. Az alfa-glükózidáz aktivitás normál tartományban volt, és a szérumban végzett laktát-terheléses teszt negatív eredményt adott. A végtagi MRI gluteális és adductor izmokban kötőszövetes-zsíros átalakulást igazolt. A musculus vastus lateralisból vett izombiopszia izomdisztrófia jeleit mutatta. A limb-girdle típusú izomdisztrófiák (LGMD) háttérében leggyakrabban előforduló hotspot mutációk genetikai szűrése negatív eredménnyel zárult (SGCG gén: c.848G>A (p.Cys283Tyr), FKRP gén: c.826C>A (p.Leu276Ile), CAPN3 gén: c.550delA). Ezt követően elvégzett LGMD irányú klinikai genetikai panel vizsgálata az ORAI1 génben c.551C>T heterozigóta mutációt igazolt.

4. beteg

Az 59 éves férfibeteg anamnézisében diabetes mellitus és diabéteszes polyneuropathia szerepelt. Késői kezdetű, generalizált myasthenia gravist diagnosztizáltunk, amelyet RNS vizsgálat igazolt. AChR antitest negatívnak bizonyult. Emellett anti-GAD65 antitest pozitív stiff-person szindróma is fennállt, amely elsősorban a distalis felső végtagi és a musculus tibialis anterior izmokat érintette. A beteg szérum CK-értékei emelkedettek voltak (393–544

U/l). A mellkas CT thymus hyperplasiát igazolt. Az MSA és MAA antitestekre irányuló szerológiai vizsgálat negatív eredményt adott. Az EMG myogén károsodást mutatott, míg a musculus vastus lateralisból vett izombiopszia myopathiára utaló elváltozásokat mutatott – mindkét vizsgálat közepes dózisú szteroidkezelés mellett történt. 2018-ban a proximális felső végtagi izomgyengeség progressziója miatt elvégzett végtagi MRI myositis fennállását valószínűsítette.

5. beteg

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

9. beteg

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

4.2.2 MSA/MAA ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Vizsgálatunk során a betegek 18,8%-ánál (n = 19) mutattunk ki MSA vagy MAA antitesteket. 7 betegnél azonosítottunk MSA pozitivitást: anti-PL-7 antitest 2 főnél, anti-Mi-2 α 1 főnél, anti-Mi-2 β 4 főnél, míg anti-Jo-1 antitest 1 esetben volt detektálható. 13 betegnél

észleltünk MAA pozitivitást: 5 esetben anti-Ro52, 6 esetben anti-PM-Scl-100, 1 esetben anti-PM-Scl-75, és 4 betegnél anti-Ku antitestek voltak jelen. Többféle autoantitest egyidejű jelenlétét összesen 4 betegnél dokumentáltuk.

Klinikailag releváns CK-szint emelkedés kizárólag az 1. betegnél volt észlelhető, míg a többi MSA/MAA pozitív beteg CK-szintje a normál tartományban volt. Elektrofiziológiai vizsgálatot 15 betegnél végeztünk, melyek közül 1 esetben (1. beteg) myositisre utaló, míg további 4 esetben (13., 16., 23. és 26. beteg) myopathiás elváltozásokra jellemző jeleket találtunk.

MRI vizsgálat 5 betegnél történt, amely az esetek többségében (n=4) negatív eredménnyel zárult, az 1. betegnél azonban a képalkotás myositist igazolt. Izombiopsziára 4 beteg esetében került sor. Az 1. betegnél a myositis szövettanilag is megerősítést nyert, míg a 13. betegnél egy korábban (1980-ban) végzett biopszia myopathiára utaló jeleket tárt fel. A 17. és 25. betegnél a szövettani lelet nem mutatott kóros eltérést.

A 19 MSA/MAA antitest-pozitív beteg közül 7 esetben társult szisztémás autoimmun kórkép is jelen volt (pl. Sjögren szindróma, Raynaud-jelenség, rheumatoid arthritis, autoimmun thyroiditis vagy nem differenciált kötőszöveti betegség). Az idiopáthiás gyulladásos myopathiákra vonatkozó online klasszifikációs kalkulátor kizárólag az 1. beteg esetében jelezte IIM fennállásának nagy valószínűségét.

Az MSA/MAA antitesttel rendelkező és nem rendelkező betegek MGC-pontszámainak összehasonlítása nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport között (medián [IQR]: 4,0 [2,0–6,5] vs. 4,0 [1,0–7,0]; $p = 0,8296$).

4.2.3 SZÉRUM D-VITAMIN KONCENTRÁCIÓK ALAKULÁSA

A vizsgálatban részt vevő valamennyi betegnél megtörtént a szérum D-vitamin szint meghatározása. Az eredmények alapján myastheniás populációnk 32,7%-ában (n=33) normál D-vitamin értékeket, míg a betegek 67,3%-ánál (n=68) alacsony szintet (<75 nmol/l) detektáltunk. Az emelkedett CK-aktivitással rendelkező 10 beteg közül 5 esetben, az MSA-antitest pozitív 7 beteg közül 5-nél, valamint a 19 MAA-antitest pozitív beteg közül 7 főnél mutatkozott D-vitamin hiány. A normál és a csökkent D-vitamin szinttel rendelkező csoportok közötti összehasonlítás a myasthenia gravis súlyosságát jelző MGC-pontszámok tekintetében

nem hozott statisztikailag szignifikáns különbséget (medián [IQR]: 4,0 [2,0–6,5] vs. 3,5 [1,5–5,8]; $p = 0,514$).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ NEUROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE GYERMEKKORBAN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2. MYOSITIS ÉS IZOMELLENES ANTITESTEK ELŐFORDULÁSA MYASTHENIA GRAVISBAN

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

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

A MG és IIM együttes előfordulását vizsgáló szisztematikus irodalmi áttekintések alapján azon betegeknél, akiknél a két betegség együttesen állt fenn, több, mint 60%-ban thymoma jelenléte volt kimutatható, ami a thymus patológiás szerepére utalhat az autoimmun folyamatok kialakulásában. Ezzel szemben saját betegcsoportunkban ilyen magas arány nem volt megfigyelhető: két betegnél thymus hyperplasiát diagnosztizáltunk, míg a harmadik páciens esetében a képalkotó vizsgálat nem igazolt eltérést a thymusban.

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

Az izomspecifikus autoantitestek előfordulási gyakoriságát MG-ban és IIM-ban egyidejűleg szenvedő egyéneknél több tanulmány is alacsonynak találta.

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

Saját betegcsoportunkban a két valószínű myositiszes eset, valamint az emelkedett CK-szintet mutató többi páciens esetében sem MSA, sem MAA jelenléte nem volt kimutatható. Az egyik valószínű myositiszes betegnél viszont anti-GAD65 pozitivitás volt detektálható, az ő klinikai tünetei összhangban álltak egy társuló stiff-person szindrómával, amely szintén autoimmun eredetű neurológiai kórkép.

Fontos megjegyezni, hogy MG-IIM átfedést mutató betegeink közül egyiknél sem igazolódott rosszindulatú daganatos megbetegedés.

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

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

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

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

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

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

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

Vizsgálatunkban kelet-közép-európai myastheniás betegek nagy esetszámú populációjában határoztuk meg a cholecalciferol-szinteket. Az irodalmi adatokkal összehangban, betegeink 67,3%-ánál alacsony D-vitamin szintet mértünk. Az MGC-pontszámok

nem mutattak szignifikáns különbséget a normál és az alacsony D-vitamin szinttel rendelkező betegek között. A későbbiekben D-vitamin-szint rendezését követő utánkövetéses vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy a D-vitamin milyen mértékben befolyásolja a myastheniás betegek életminőségét, illetve a betegség aktivitását.

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

Összefoglalásként elmondható, hogy a myasthenia gravis és az idiopáthiás gyulladós myopathia együttes előfordulása ritka, ám klinikailag jelentős jelenség, amely az irodalmi adatok alapján a myastheniás betegek körülbelül 1–3%-át érintheti. Myastheniás betegek esetén izomfájdalom, nem fárasztható izomgyengeség vagy öröklődő myopathiára, izomdisztrófiára gyanús fenotípus esetén javasolt a szérum CK szint meghatározása. Magas CK-szintet észlelése esetén (normál tartomány felső határának kétszerese) vagy ha a beteg tartós szteroidkezelést igényel, indokolt a további kivizsgálás az esetleges társuló izombetegségek – így különösen a

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

6. ÖSSZEFOGLALÁS

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

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

7. ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

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

rávilágít a CK-emelkedés nem-specifikus természetére, és megerősíti a további diagnosztikai kivizsgálás szükségességét.

9. **A myasthenia gravisban szenvedő betegek 18,8%-ánál mutattunk ki MSA vagy MAA antitest pozitivitást, azonban ezen esetek többsége nem társult klinikailag manifest myositissel.** Megfigyelésünk alátámasztja, hogy az MSA/MAA antitestek önmagukban nem alkalmasak IIM szűrővizsgálatára MG-ben, különösen alacsony titer esetén.
10. **A vizsgálatba bevont MG-s betegek 67,3%-ánál alacsony szérum D-vitamin szintet észleltünk, ugyanakkor nem találtunk szignifikáns összefüggést a D-vitamin státusz és a klinikai állapot súlyossága (MGC-pontszám) között.** Ez megerősíti az irodalmi adatok által sugallt gyakori D-vitamin hiányt, ugyanakkor annak klinikai jelentősége további prospektív vizsgálatokat igényel.

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

8.PUBLIKÁCIÓK



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

Nyilvántartási szám: DEENK/533/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kozák Márk
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6

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

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

Debrecen, 2025.09.29.



9.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

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

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

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