

# Immunmediált neurológiai kórképek

Csépány Tünde

## IMMUNE-MEDIATED NEUROLOGICAL DISORDERS

A sclerosis multiplex, a myasthenia gravis és a gyulladáshoz vezető neuropathiák közös jellemzője – az immunológiai patomechanizmus okozta károsodás eredményeként – a krónikus lefolyás, a potenciálisan kialakuló rokkantság. Korai felismerésük és pontos diagnosztizálásuk igen fontos, hiszen a betegek többsége jól reagál a megfelelő immunmoduláns terápiára. A diagnosztika a háziorvos által felismert klinikai tünetek mellett speciális neurofiziológiai, illetve radiológiai, valamint laboratóriumi eredmények összegzését igényli, a kórképek alapos ismeretének birtokában. Ebben az összefoglaló közleményben a szerző a főbb immunmediált neurológiai kórképek átfogó ismertetése mellett a célzott immunológiai kezelés lehetőségét tekinti át.

**sclerosis multiplex, myasthenia gravis, Guillain-Barré-szindróma, CIDP, vasculitis, interferon- $\beta$ , glatiramer acetát, natalizumab, IVIG**

Multiple sclerosis, myasthenia gravis and chronic inflammatory neuropathies share the common feature of chronic course with potential development of disability due to the damage caused by immunological processes. Early detection and precise diagnosis is very important, because most patients respond well to proper immunomodulatory treatment. The diagnosis requires extensive knowledge of the disease and is based on the clinical symptoms recognised by the GP, as well as on complex assessment of the results of special neurophysiological, radiological and laboratory examinations. The present paper reviews the major immune-mediated neurological disorders and discusses their targeted immunological treatment.

**multiple sclerosis, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, CIDP, vasculitis, interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, IVIG**

dr. Csépány Tünde (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika/Debrecen University, Health and Medical Centre, Department of Neurology

Érkezett: 2007. december 5.

Elfogadva: 2008. március 4.

Az immunológia, molekuláris biológia és biotechnológia kutatásainak eredményei, rohamos fejlődése a központi és perifériás idegrendszer autoimmun betegségeinek, patomechanizmusának pontosabb értelmezéséhez vezetett. Különböző támadáspontú, új specifikus immunterápiák jelentek meg. Egyre inkább nyilvánvalónak tűnik, hogy a korábban egy betegségként kezelt kórképek hátterében heterogén patomechanizmus állhat, amelyek betegséalcsoportok elkülönítését, különböző terápiát igényelhetnek (1). A diagnosztikus eljárások fejlődésével a klasztrikus körlefedésű kórképek mellett benignus formákat is felismerünk, továbbá a kórképet hamarabb diagnosztizáljuk. A célzottan alkalmazott immunterápiák mellett a betegség, ha nem is gyógyítható, de hatékonyabban kezelhető. Az egyes kórképek természetes le-

folyását változtatva a rokkantság késleltethető, vagy más esetben elkerülhető az életet veszélyeztető krízis. Jelen összefoglalóban a főbb immunmediált neurológiai kórképek átfogó ismertetése, a célzott immunológiai kezelés bemutatása volt a cél.

## Sclerosis multiplex

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer krónikus, immunmediált demyelinisatióval járó megbetegedése. A leggyakoribb neuroimmunológiai betegség. Magyarországi felmérések szerint prevalenciája 62/100 000, évente országosan körülbelül 5-700 új esetet diagnosztizálnak (2). A sclerosis multiplex patogenezisét és a tünetek dinamikáját tekintve heterogén

kórkép. A klinikai tünetek közvetlen oka a demyelinatio következtében kialakuló kondukciós blokk. Amíg az axonok épek, addig a remyelinatio a tünetek megszűnéséhez vezet. A demyelinált területek – úgynevezett plakkok – a fehérállományban multiplex gócban figyelhetők meg. Szöveti vizsgálatokkal az agyi erek körül a lymphocytás-plazmasejtes beszűrődés, macrophagok jelenléte közös jellemző, azonban az immunológiai események, elemek aránya egyenként változó mértékű (1). A demyelinatio lehetséges kialakulására alcsoportok különíthetők el:

- T-sejt- és macrophagmediált,
- B-sejt- (ellenanyag) és komplementmediált,
- kifejezett oligodendrocyta-apoptosissal járó,
- primer oligodendrocyta-dystrophiával jellemezhető.

Remyelinisatio jelei csupán az első két típusban észlelhetők, azonban ez a kapacitás is évek alatt kimerül. A másodlagos axondegeneráció határozza meg a betegség prognózisát, a rokkantság mértékét, és ez felelős a progresszív fázis kialakulásáért (3). A genetikai és környezeti faktorok részben felelősek lehetnek a különböző patomechanizmusért (4–8).

## Kórlefolyás

Ma már ismert, hogy az összes sclerosis multiplexes beteg legalább 20–25%-ánál enyhén zajlik a betegség, a betegek 10–15 év kórtörténet után is csak mérsékelt mozgáskorlátozottak, könnyű fizikai terheléssel járó állást be tudnak tölteni. Az esetek 5–10%-ában a sclerosis multiplex gyors lefolyású, a betegek egy-két éven belül tolószékhez, ágyhoz kötötté válnak.

A betegség típusos esetben a 20–40. életév között, bármilyen központi idegrendszeri tünettől indulhat, lehet homályos látás (látóideg-gyulladás), zibbadás, szédülés, kettős látás, izomgyengeség stb. A sclerosis multiplex első éveiben, a betegek 80–85%-ánál egyetlen tünet vagy akár tünetek váratlanul 24 óránál hosszabb ideig jelentkeznek (relapsus, shub), majd néhány hét alatt akár spontán is megszűnhetnek vagy mérséklődnek (remisszió).

Hosszabb-rövidebb tünetmentes periódus után a korábbi tünet visszatérhet vagy újabb tünet jelentkezhet. A shubok ismétlődésével a felépülés esélye csökken. Az egyes rosszabbodások között eltelt idő betegenként nagy különbséget mutat. Ez a relapsusokkal, remissziókkal jellemezhető periódus a betegek felénél körülbelül tíz év múlva átalakul: visszaesések nem jelentkeznek, a beteg állapota lassan, egyenletesen rosszabbodik. Ez a betegségnek az úgynevezett szekunder progresszív fázisa. A betegek 10–15%-ánál kezdettől, lappangva, egyenletesen fokozódnak a tünetek, amelyet primer progresszív formaként különítünk el (9).

## Diagnózis

A sclerosis multiplexre kizárólagosan jellemző klinikai, laboratóriumi, radiológiai eltérés nincsen. A diagnózis a kórtörténet, a klinikai tünetek és neurológiai vizsgálat elemzésén alapul. Igazolni kell a betegség krónikus fennállását. Az SM-plakkok aktivitása, mérete és száma időben változik. A diagnózis a mágneses magrezonancia vizsgálattal (MRI) kimutatható eltérések száma, elhelyezkedése, nagysága és aktivitása alapján, a klinikai tünetek ismeretében felállítható; a prognózis megbecsülhető már az első, sclerosis multiplexre gyanús tünet (klinikailag izolált szindróma – CIS) észlelésekor. A liquorvizsgálat – az emelkedett IgG-index és az oligoclonalis gammopathia jelenléte – fontos, kiegészítő diagnosztikus módszer a kórisme korai felállításában (10).

## Kezelés

Az 1996-ban hazánkban is bevezetett immunmoduláló kezelés a gyulladás csökkentése révén redukálja az axonkárosodás mértékét, így késleltetheti a szekunder progresszív fázis, a rokkantság kialakulását (11, 12). Az első ilyen bizonyítottan hatásos szer egy interferon- $\beta$  (-1b) -készítmény (Betaferon) volt. 2001-ig még három szert – egy aminosavakból állót (glatiramer acetát, Copaxone) és két interferon  $\beta$ - (-1a) készítményt (Avonex, Rebif) – is törzskönyveztek Magyarországon. Ezeket a gyógyszereket a betegek öninjekciózás formájában alkalmazzák (13). Az adagolás módja és gyakorisága különbözik (1. táblázat). Hatékonyságuk hasonló, megközelítőleg egyharmaddal csökkentik a visszaesések számát, és mérséklik a betegség következtében kialakuló agykárosodás progresszióját (11, 16–19). Bármelyik gyógyszert választhatjuk annak a hullámzó kórlefolyással jellemezhető betegnek, akinek az utóbbi két évben legalább kettő vagy több shubja volt, és állapota nem rosszabb annál, hogy önállóan legalább száz métert meg tudjon tenni (26, 27). Amennyiben a kezelés mellett a tünetek rosszabbodnak, a betegség a kezelésre nem reagál (nonresponder), indokolt a más hatásmechanizmusú kezelésre váltás (28). Második vonalban választható gyógyszerként törzskönyvezték az intravénás infúzióban adható, humán monoklonális antitestet tartalmazó natalizumabot (Tysabri); ez a relapsusokat több mint kétharmadával csökkenti, de csak fokozott ellenőrzés mellett biztonságos (20, 21, 29–31). Hazánkban még nem elérhető, helyette az immunszuppresszív hatású mitoxantronkezelés választható. Mitoxantron intravénás infúzióban adható, de cardiotoxicus mellékhatása miatt még fokozott ellenőrzés mellett is csak két évig adva biztonságos (22, 28).

Amennyiben a sclerosis multiplexre specializálódott szakorvosok már a sclerosis multiplexre utaló első és egyetlen tünet jelentkezésekor a gyulladás kiterjedt voltát észlelik a részletes átvizsgálás során, egyes interferon  $\beta$ -készítményekkel késleltethető a betegség ki-

**A korai felismerés és pontos diagnosztizálás igen fontos, mert a betegek többsége jól reagál az immunmoduláns kezelésre.**

1. TÁBLÁZAT

A sclerosis multiplex kezelése a kórlefolyás szerint (14-25)

Gyógyszer	Dózis	Feltételezett patomechanizmus	Mellékhatás
<i>Akut relapsus</i>			
Első vonalbeli: kortikoszteroid (medroxi-prednizolon) (14)	1 g/nap iv. 3-5×	mérsékli a vér-agy gát zavarát, csökkenti az oedemaképződést és az IFN- $\gamma$ -felszabadulást; apoptosishindukció (CD4+ T-sejtek)	infekciók (herpes simplex, herpes zoster), bokaoedema, csonttörés, akut szorongás
Második vonalbeli: plazmaferézis (ha kortikoszteroidra nem reagál relapsusban) (15)	hét alkalommal másodnaponta	patogén antitestek eltávolítása	elektrolit-háztartás zavara, hypocalcaemia, hypotonia, anaphylaxia, diffúz intravasculáris coagulopathia, haemolysis, iatrogén fertőzések
<i>RRSM: első vonalban választható, immunmoduláns kezelés (csökkenti a relapsusok számát és/vagy lassítja a rokkantságot)</i>			
IFN- $\beta$ -1a (Avonex) (16)	30 $\mu$ g im. 1× hetente	multiplex antiinflammatoricus szisztémás immunhatások: mérsékli a reaktív T-sejtvándorlást a központi idegrendszerbe, gátolja a T-sejt-aktiválódást (MHC-II-expresszió); fokozza a szuppresszor-sejt-aktivitást; a citokinmiliő antiinflammatoricus változása	lokális: ritka szisztémás: influenzaszerű tünetek az injekció napján (hőemelkedés, izomfájdalom, gyengeség, fejfájás); leukopenia, az SGOT, SGPT átmeneti emelkedése
IFN- $\beta$ -1a (Rebif) (17)	44 $\mu$ g sc., 3× hetente		lokális: pír, gyulladás, bőrnekrózis
IFN- $\beta$ -1b (Betaferon) (18)	250 $\mu$ g (8 MIU) sc. másodnaponta		lokális: erythema, gyulladás, bőrnekrózis
Glatiramer acetát (Copaxone) (19)	20 mg sc. naponta	közvetlenül kötődik a HLA DR-molekulához (MBP/MHC és TCR-képzés csökken), csökken az MBP-specifikus T-sejt-prolifерáció (lokális bystander szuppresszió), valószínűleg neuroprotektív	lokális: erythema, beszűrődés; hosszú távon: subcutan lipoatrophia
			szisztémás (injekció utáni azonnali): kipirulás, mellkasi szorító fájdalom, dyspnoe, palpitatio és szorongás
<i>RRSM: második vonalban választható; immunmoduláns kezelésre nem reagálók</i>			
Natalizumab ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin glükoprotein monoklonális ellenanyag) (20, 21)	3 mg/ttkg intravénásan, havonta	szelektíven gátolja a trans-endothelialis leukocytavándorlást a központi idegrendszerbe	fejfájás, fáradékonyág; immunszupprimált állapotban JC-vírus-aktiváció (ritka)
Mitoxantron (Novantron) (22)	12 mg/m <sup>2</sup> iv. háromhavonta (maximum 140 mg/m <sup>2</sup> )	széles immunszuppresszió (T-sejtek, B-sejtek, macrophagok)	cardiotoxicitas, leukopenia, menstruációs zavar, fertőzeshajlam, leukaemia (ritka)
<i>Szekunder progresszív (még relapszáló) SM</i>			
IFN- $\beta$ -1b (Betaferon) (23)	250 $\mu$ g (8 MIU) sc. másodnaponta	lásd: fent	lásd: fent
Mitoxantron (Novantron) (22)	12 mg/m <sup>2</sup> iv. háromhavonta (maximum 140 mg/m <sup>2</sup> )	lásd: fent	lásd: fent
<i>Induló SM; klinikailag izolált szindróma nagy rizikóval definitív RRSM kialakulására</i>			
IFN- $\beta$ -1a (Avonex) (24)	30 $\mu$ g im. 1× hetente	lásd: fent	lásd: fent
IFN- $\beta$ -1b (Betaferon) (25)	250 $\mu$ g (8 MIU) sc. másodnaponta	lásd: fent	lásd: fent
<i>Primer progresszív SM: szimptomás</i>			
im.: sc.: IFN: RRSM: SM: MIU: MHC: SGPT: TCR: JC:			

alakulása (24–26). Ezért fontos, hogy a betegség gyanúja esetén sclerosis multiplex centrumban végezzék a kivizsgálást.

Shubok nélkül (krónikus progresszív forma) zajló esetekben az említett immunmoduláns készítmények nem hatásosak, tüneti kezeléssel tudunk enyhíteni a betegek panaszain (32).

Az új kezelési eljárásoknak köszönhetően a sclerosis multiplex betegek várható kórlefordulása ma sokkal kedvezőbb, mint tíz évvel ezelőtt volt. A betegség gyakori előfordulásának megfelelően nagyszámú magas színvonalú tudományos vizsgálat folyik újabb – és a jelenlegiekénél is hatékonyabb – gyógyszerek fejlesztésére. Valószínű, hogy az orális készítmények hatékonysága 2010-re bizonyított lesz a hullámzó kórlefordulással jellemezhető formában (9). Az összejtkezelés hatásosságának igazolására sclerosis multiplexben még további randomizált, kontrollált vizsgálatok szükségesek (33).

## Myasthenia gravis

A hullámzó kóros fáradtsággal jellemezhető betegek szervezetében autoantitestek károsítják az izomsejtek felszínén elhelyezkedő acetil-kolin- (AChR-) vagy az izomspecifikus tirozin-kináz- (MUSK-) receptorokat. Az acetil-kolin-receptorok száma csökken, a feszültségfüggő nátriumcsatornák is károsodnak. Ezáltal megakadályozzák az úgynevezett neuromuscularis transzmissziót.

Heterogén kórkép, kialakulásában a csecsemőmirigy kóros aktivitása, genetikai és környezeti faktorok is valószínűleg meghatározó szerepet játszanak. Ritka betegség, előfordulása körülbelül 10-15 beteg/100 000 lakos körüli. Évente egymillió lakosra körülbelül kettő-négy új esetet diagnosztizálnak. A betegség fiatal életkorban (45 év alatt) nők körében, időskorban (65 év felett) pedig férfiaknál gyakoribb (9).

## Klinikai tünetek, diagnózis

A fizikai terhelésre fokozódó izomgyengeséget napszaki ingadozás jellemzi; elsősorban a délutáni órákban jelentkeznek, pihenésre csökken vagy átmenetileg megszűnik. A betegség leggyakrabban a külső szemizmok gyengeségével kezdődik. A betegek kettős látásra, szemhéjcsüngésre panaszkodnak. A garat- és nyelvizmok gyengesége nyelés- és beszédzavart (elkent, „orrhangú”, nehezen érthető beszéd) okoz. A végtagizmok proximális gyengesége miatt a hajmosás, borotválkozás és a lépcsőn járás válhat nehezítetté. Súlyosabb esetben a légzőizmok is károsodhatnak. A gyengeség mértéke változó a betegeknél és a különböző izomcsoportokban. Az izmok gyengesége kezelés nélkül fokozódik, légzésbénuláshoz, myastheniás krízishez vezethet. A krízisek száma az immunszuppresszív kezelések elterjedése óta néhány százalékra csökkent.

A diagnózis felállításában elektromiográfiával egy ideg ingerlésével kiváltott motoros válaszpotenciál elemzésével igazolható az ideg-izom átkapcsolódás zavara. Kiegészítő vizsgálatként acetil-kolin-receptor-ellenes ellenanyagok kimutatását végezhetjük. Myasthenia gravis klinikai gyanúja esetén mindig el kell végezni a mellkas CT-vizsgálatát a thymus esetleges kóros eltéréseinek kimutatása céljából.

## Kezelés

Hasonlóan a többi autoimmun kórképhez, a myasthenia gravis természetes lefolyását is a gyulladásos folyamat fellángolása, illetve lecsengése – vagyis relapsusok és remissziók – jellemzik. A választandó kezelést a klinikai tünetek határozzák meg (2. táblázat). A cél a komplett remisszió, a tünetmentesség elérése, illetve megtartása. A kezelést tüneti (kolinészterázgátló), valamint kombinált gyógyszeres (metilprednizolon+azat-

### 2. TÁBLÁZAT

*A myasthenia gravis kezelése a klinikai megjelenés szerint*

	Korai kezdet	Késői kezdet	Ocularis	Bulbaris	Generalizált
<i>Szimptómás</i>					
Pyridostigmin (Mestinon)	+	+	+	+	+
<i>Az autoimmun folyamat gátlása</i>					
Kortikoszteroid	+	+	+	+	+
Azathioprin	+	+	–	+	+
Cyclosporin (azathioprint nem tolerálók)	+	–	–	+	+
Plazmaferézis vagy intravénás immunglobulin	súlyos tünetekkel, krízisveszélyben		–	súlyos tünetekkel, krízisveszélyben	
Thymectomy (thymoma esetén mindig)	+	–	–	fiatalkori, generalizált, szeropozitív +	

hioprin) és műtéti (thymectomy) immunterápia kombinálásával végezhetjük (9, 34–36). Az elsőként választandó hosszú hatású kolinészterázgátló szerek a pyridostigmin-bromid (Mestinon), az ambenonium-klorid (Mytelase) az enzim blokkolásával növelik az acetil-kolin koncentrációját a még meglévő, funkcionálisan ép acetil-kolin-receptoron. A korai és enyhe esetekben adásuk elegendő lehet.

A kombinált immunmoduláló és immunszuppresszív kezelés hatékonyabb a tünetinél. A kezelés vagy az acetil-kolin-receptor-ellenes ellenanyagok termelését befolyásolja, vagy az autoimmun gyulladást mérsékli. Azathioprin és metilprednizolon alkalmazásával a közepesen súlyos betegek tünetmentessé tehetőek, és megelőzhetőek a myastheniás krízisek (37). Nagy dózissal (1 mg/ttkg) indított kortikoszteroid-kezelés a tünetek fokozódását eredményezheti, myastheniás krízist provokálhat, ezért a terápiát célszerű kis dózissal kezdeni. A kortikoszteroid azonban csak négy-nyolc hét múlva éri el a hatását, az azathioprin pedig 6–12 hónap múlva. Ha a kortikoszteroid-kezelés mellett az első két hétben a tünetek súlyosbodnak, krízis veszélye fenyeget, intravénás immunglobulin (IVIG) vagy plazmaferézis-kezelés javasolt. Azok számára, akik az azathioprint nem tolerálják, alternatívaként cyclosporin-kezelés jön szóba.

A myastheniás krízis a légzőizmok elégtelen működése következtében intubációt, gépi lélegeztetést igénylő, életveszélyes állapot. A betegek intenzív kezelést igényelnek. A gyulladás mérséklését gyors, de átmeneti hatású oki kezeléssel – összesen három-öt alkalommal, két-három naponta ismételt plazmaferézissel vagy nagy dózissal (teljes dózis 2 g/ttkg, három vagy négy nap alatt) IVIG adásával – érhetjük el. Ezek a kezelések jelentősen hozzájárultak a betegség mortalitásának drasztikus csökkenéséhez.

Csecsemőmirigy-daganat esetében mindig meg kell operálni a beteget. Fiatalkori formákban a vissza nem fejlődött thymus eltávolítása (thymectomy) is indokolt.

Myasthenia gravis esetén számos gyógyszer kontraindikált; műtéti beavatkozások, infekciók is okozhatnak myastheniás krízist (9). A betegség változatos, individuális lefolyása indokolja, hogy a betegek átvizsgálását, kezelését és gondozását a myasthenia kezelésében nagy gyakorlattal rendelkező neurológus irányítsa.

## Immunmediált, gyulladással, multifokális polyneuropathiák

A tünetek közvetlen oka – a sclerosis multiplexhez hasonlóan ebben a betegségben is – az idegrostok szigetelését, az ingervezetést biztosító myelinhüvely pusztulása; azonban csak a környéki ideg, a Schwann-sejtek által termelt myelin károsodik, a központi idegrendszeri oligodendrociták által termelt myelin többnyire intakt marad. A gyulladás a spinalis idegyököket, a spinalis idegeket, a plexusokat és proximális idegtörzseket károsíthatja. A klinikai spektrum heterogén, az utóbbi években több altípusát próbálják elkülöníteni

(3., 4. táblázat). A motoros és a szenzoros idegek különböző mértékben károsodhatnak. Az anamnézis felvétele során perifériás neuropathiára utal, ha az izomgyengeség elsősorban a distalis izomzatban jelentkezik, az izomtömeg körülírtan sorvad. A zsibbadás, fájdalom, érzéskiesés kesztyű- vagy harisnyyszerű eloszlású. Az alapellátásban diagnosztizálható leggyakoribb okok (diabetes mellitus, alkoholfogyasztás) mellett a gyulladásos kórfarmákra is gondolni kell (38). A tünetek progressziója akut forma esetén általában 10–14 nap alatt eléri maximumát, míg krónikus esetben legalább nyolc hete észlelhető. A lefolyás lehet monofázisos, folyamatosan progresszív, akár relapsus-remisszió váltakozásával ciklikus. Ritka kórképek, fogékonyságot meghatározó genetikai tényezőket nem ismerünk. A betegséget gyakran valamilyen felső légúti, gastrointestinalis fertőzés előzi meg. A diagnózis klinikai, elektrofiziológiai, laboratóriumi és patológiai kritériumokon nyugszik (9).

### Akut, gyulladással demyelinisatiós neuropathia

A *Guillain–Barré-szindróma* az akut, gyulladással demyelinisatiós neuropathia klasszikus formája. Az incidenciát világszerte 1–4/100 000 lakos/évre becsülik, vagyis Magyarországon évente körülbelül 100–400 új beteggel számolhatunk. Tünetei gyakran infekciót (például hasmenést) követően két-három héttel kezdődnek. Jellegzetes esetben a kezdeti lábgyengeséget gyorsan progrediáló, felfelé terjedő, petyhüdt bénulás követi, a törzs és a felső végtagizmok is szimmetrikusan meggyengülnek. A bénulás az esetek 90%-ában 10–14 nap alatt éri el maximumát. Ha ezt követően négy héten belül megindul a javulás, jó esély van a gyógyulásra. A javulás hónapokon át folyhat, akár két évig is eltarthat. Az autonóm idegrendszer károsodására ritmuszavar, hypo- vagy hypertonia, csökkent bélmozgás – ritkán paralyticus ileus –, vizeletretenció utal. Ha a gyulladás eléri a nyaki gerincvelőből kilépő gyököket, légzésbénuláshoz vezet. A légzészavar, a vegetatív tünetek és a potenciális szövődmények miatt a betegek intenzív észlelést igényelnek az akut szakban. Légzésbénulás kialakulása esetén a lélegeztetés időtartama egy-két hónap is lehet, és a beteg meggyógyulhat. Monofázisos kórkép (9).

A kórokozók (például *Campylobacter jejuni*) antigénjei ellen termelődő ellenanyagok és az aktiválódó T-sejtek keresztreakciót adnak a környéki ideg antigénjeivel, például gangliozidjaival. Ez a keresztreaktivitás a komplementrendszer aktiválódásával vezethet a demyelinisatio kialakulásához. Gyakran mutathatók ki antigangliozid-ellenanyagok a szérumban. Az autoimmun gyulladásban azonban az axon nemcsak másodlagosan, hanem elsődlegesen is károsodhat, így axonális

Az új kezelési eljárásoknak köszönhetően a sclerosis multiplex kórlefordulása ma már sokkal kedvezőbb.

### 3. TÁBLÁZAT

*Az autoimmun gyulladós neuropathiák akut formái és kezelésük. Kialakulásukat két-három héttel infekció (például *Campylobacter jejuni*) előzi meg*

	Klinikai jellemző	Diagnózis	Kezelés
Guillain–Barré-szindróma	szimmetrikus, felfelé terjedő, petyhüdt (végtag- és törzsizmok) bénulás	ENG: demyelinisatiós és gyöki károsodás; gerincvíz: összfehérje-emelkedés sejtszám-emelkedés nélkül szérumban: antigangliozid-ellenanyagok	plazmaferézis vagy IVIG enyhe forma, spontán gyógyulhat
Akut motoros axonalis neuropathia (AMAN)	szimmetrikus, felfelé terjedő, petyhüdt bénulás	ENG: axonalis károsodás; gerincvíz: összfehérje-emelkedés sejtszám-emelkedés nélkül	plazmaferézis vagy IVIG
Akut motoros és szenzoros axonalis neuropathia (AMSAN)	szimmetrikus, petyhüdt bénulás és érzéskiesés		
Miller–Fisher-szindróma	szemmozgató idegek, illetve kisagyi károsodás		

ENG: *intravénás immunglobulin*

kórformákkal jellemezhető ritkább variánsokat is elkülönítenek. Ekkor szimmetrikus, petyhüdt bénulás (AMAN) és ahhoz kesztyűujjszerűen kéz- vagy harisnyaszerűen jelentkező lábzsibbadás, érzéskiesés társul (AMSAN), vagy a szemmozgató idegek – illetve a kisagy – károsodására utaló tünetek jelentkeznek (Miller–Fisher-szindróma) (9).

A *diagnózis* az anamnézis, klinikai tünetek, gerincvíz és az elektroneurográfia vizsgálat eredményeinek jellegzetességein alapszik (39). A gerincvízben jelentős összfehérje-emelkedést észlelünk sejtszámemelkedés nélkül. Az esetek többségében elektroneurográfiával igazolják a demyelinisatiós károsodást (lassuló ingervezetés, vezetési blokk jelei, gyöki károsodást jelző kóros F-hullám). A betegség első heteiben a vizsgálatok normális eredményűek lehetnek, ami nem zárja ki a betegség fennállását.

A kórkép spontán gyógyul, de a *kezelés* meggyorsítja a javulást, és csökkenti a maradványtünetek lehetőségét. A kezelést minél előbb, egy-két héten belül el kell kezdeni. Két hét alatt két – súlyos esetben öt – alkalommal végzett plazmaferézis, vagy kettő-öt nap alatt 2 g/ttkg összdózisban adott intravénás immunglobulin egyformán hatásos (39). A kortikoszteroid-kezelés kedvező hatása nem igazolt. A fizioterápia elengedhetetlen a felépülésben. A betegek körülbelül 10%-ánál súlyosak a maradványtünetek.

#### Krónikus, gyulladós demyelinisatiós neuropathia

Becslések szerint a krónikus, gyulladós demyelinisatiós neuropathia (CIDP) prevalenciája 1-2 beteg/

100 000 lakos, az incidenciája 0,15/100 000 lakos/év. A Guillain–Barré-szindrómához hasonlóan induló esetek egy részében a progresszió nyolc-tizenkét hét után sem áll meg. A szimmetrikus izomgyengeség kifejezettebb az alsó végtagokon és distalisán (a lábujjak gyengébbek, mint a csípőizmok, de a kéz ujjai is gyengébbek). A paresis kezdetben többnyire enyhe-mérsékelt fokú. Az izomatrófia kevésbé kifejezett, a szenzoros tünet többnyire enyhe. A betegséget az esetek harmadában (hat hét–hat hónappal előbb) valamilyen fertőzés (felső légúti, gastrointestinalis) vagy oltás előzi meg. Lényeges különbség a Guillain–Barré-szindrómával szemben, hogy ez a kórforma kezelés nélkül nem gyógyul meg. A lassan progrediáló krónikus forma mellett lépcsőzetesen progrediáló, relapsusokkal és remissziókkal jellemezhető és szubakut lefolyású monofázisos formák is elkülöníthetők (9).

A myelinhüvely az idegrost hosszanti lefutása mentén szakaszosan, multifokálisan károsodik. Részleges (az idegrostok egy részét érintő) vagy teljes (egy adott idegben az összes rostot károsító) ingerületvezetési zavar, kondukciós blokk alakul ki. A kórfolyamat előrehaladtával – a sclerosis multiplexhez hasonlóan – krónikus, gyulladós demyelinisatiós neuropathiában is a demyelinisatiót kísérő axonvesztesség határozza meg a hosszú távú prognózist, a maradandó károsodást.

A *diagnózis* az akut formákhoz hasonlóan a klinikai tünetek, a gerincvíz és az elektroneurográfia vizsgálat jellegzetességein nyugszik (40). Kétes esetekben idegbiopszia végzése szükséges.

Több klinikai tanulmány bizonyította, hogy az intravénás immunglobulinkezelés, a plazmaferézis és a kortikoszteroid egyformán hatásos a krónikus, gyulladós demyelinisatiós neuropathia kezelésében. Eny-

4. TÁBLÁZAT

*Az autoimmun gyulladós neuropathiák krónikus formái és kezelésük. Kialakulásukat hónapokkal megelőzi fertőzés (felső légúti, gastrointestinális) vagy oltás*

	Klinikai jellemző	Diagnózis	Kezelés
Krónikus, gyulladós demyelinációs neuropathia (CIDP)	szimmetrikus, proximális és distalis végtagparesis, atrophia és/vagy szimmetrikus distalis érzészavar	ENG: szimmetrikus demyelinációs károsodás jelei, vezetési blokk gyakori; gerincvíz: összeférje-emelkedés	spontán nem gyógyul; enyhe-közepes bénulás: tartósan 60-100 mg/nap kortikoszteroid (metilprednizolon) közepesen súlyos-súlyos forma: 2 g/ttkg IVIG, plazmaferézis + kortikoszteroid
Distalis szerzett demyelinációs neuropathia (DADS)	életkor: ≥60 év, szimmetrikus, férfiakon gyakoribb distalis érzéskiesés, járászavar (ataxia)	ENG: demyelinációs károsodás szenzoros és motoros idegben; gerincvíz: enyhe összeférje-emelkedés; immunoelektroforézis Formái: nincs para-protein (gammopathia): a) lymphoproliferatív betegséggel b) lymphoproliferatív betegség nélkül (MGUS)	kortikoszteroid, plazmaferézis, IVIG-kezelésre csak az idiopathiás forma javul
Multifokális motoros neuropathia (MMN)	életkor: 40 év, férfiakon gyakoribb; aszimmetrikus, distalis (általában kéz-) bénulás, atrophia	ENG: aszimmetrikus demyelinációs károsodás, vezetési blokk nagyon gyakori; gerincvíz: általában normális, a szérumban: gangliozidellenes IgM típusú ellenanyagok lehetnek	2 g/ttkg IVIG (kombinált kezelés+orális ciklofoszfamid)
Multifokális szerzett demyelinációs szenzoros és motoros neuropathia (MADSAM)	aszimmetrikus, distalis bénulás és érzészavar (CIDP aszimmetrikus változata)	ENG: aszimmetrikus demyelinációs károsodás, vezetési blokk gyakori; gerincvíz: összeférje-emelkedés	kortikoszteroid, IVIG
Multifokális szerzett szenzoros és motoros neuropathia (MASAM)	aszimmetrikus, distalis bénulás és érzészavar, centrális tünet is lehet	ENG: axonális károsodás; szérumban: gangliozidellenes IgM típusú ellenanyagok lehetnek	IVIG, ciklofoszfamid
<i>Vasculitis</i>			
Mononeuritis multiplex	akut, aszimmetrikus, distalis bénulás (az alsó végtagon gyakoribb)	ENG: axonális károsodás; gerincvíz: összeférje-emelkedés, ha centrális tünetek is vannak Formái: a) szisztémás (gyakoribb): egyéb szervi tünetek, labor (We, ANA, ANCA) primer (idiopathiás), illetve szekunder folyamat b) nem szisztémás: n. suralis biopszia: a kiserek gyulladása	kortikoszteroid, ciklofoszfamid (az izolált perifériás idegrendszeri vasculitis prognózisa jobb, mint a szisztémásé), plazmaferézis, IVIG sos beszűrődése
Distalis szimmetrikus	akut distalis, szimmetrikus érzészavar és bénulás		
<i>Paraneoplasia: hónapokkal, évekkal megelőzi a tumorkimutatást</i>			
Szubakut szenzoros neuropathia (SSN)	aszimmetrikus, fájdalmas, érzészavar, járászavarral, érzéskiesés nemcsak a végtagokon, hanem a törzsen is	ENG: axonális károsodás, gerincvíz: összeférje-emelkedés, a sejtszám emelkedhet	nem reagál kortikoszteroidra, IVIG-re, illetve plazmaferézisre
ANA: antinukleáris antitest; ANCA: antineutrophil citoplazmatikus antigén elleni antitest; ENG: gangliozidellenes IgM típusú ellenanyagok lehetnek; MGUS: monoklonális gammopathia meghatározatlan jelentőséggel; SM: sclerosis multiplex;		IVIG: intravénás immunglobulin; MG: myasthenia	

he-közepes bénulás esetén, ha nem izolált motoros típusú a betegség és nincs kontraindikáció, 0,5–1,0 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal vagy prednizolonnal célszerű kezdeni a kezelést. Közepesen súlyos-súlyos formákban – vagy ha tisztán motoros forma jellemzi a betegséget – intravénás immunglobulin-kezelést célszerű adni kettő-öt napig, 2 g/ttkg dózisban. A kortikoszteroidot tartósan 60–100 mg/nap dózisban kell adni, a javulás sokszor csak több hónapos kezelés után jelentkezik. A hosszú távú kortikoszteroid-kezelést elsősorban számos mellékhatás korlátozza. A kortikoszteroidra nem reagáló betegeknek intravénás immunglobulin-kezelés javasolt. Relapsus esetén plazmaferézis, intravénás immunglobulin-kezelés, esetleg immunoszuppresszió is alkalmazható. Plazmaferézis-kezelést – súlyos esetben – másodnaponta, öt alkalommal kell alkalmazni, majd szükség szerint ismételni

**A kezelőorvos számára komoly kihívás, hogy a nem reagáló betegeknek milyen további terápiás lehetőségeket kínálhat.**

kell. Mérsékelt tüneteknél heti két alkalommal, három-hat héten keresztül végezzük. Az intravénás immunglobulin-kezelésre reagáló betegeknek az állapotjavulás a kezelés megkezdését követően már egy hét elteltével jelentkezik. Orális kortikoszteroid-terápia segítségével az állapotjavulás fenntartható. A betegek kisebb százalékában javulás csak kettő-nyolc hetente ismételt 1 g/ttkg dózisú intravénás immunglobulin-terápiával érhető el (9, 40).

A klasszikus, szimmetrikus, proximális és distalis tünetekkel jelentkező krónikus, gyulladásos demyelinisációs neuropathia mellett elkülöníthető egy másik forma: a distalis, szerzett, demyelinisációs szimmetrikus (DADS) neuropathia. Ezenkívül aszimmetrikus eloszlású variánsokat is – multifokális motoros neuropathia (MMN), valamint multifokális szerzett demyelinisációs szenzoros és motoros neuropathia (MADSAM) – megkülönböztetünk (41).

A distalis, szerzett demyelinisációs szimmetrikus neuropathiára distalis típusú szenzoros tünetek – főleg a vibrációérzés hiánya – és emiatt kialakuló járászavar a jellemző. A distalis, szerzett demyelinisációs szimmetrikus neuropathia esetén paraproteinvizsgálat végzése javasolt szérumelektroforézissel vagy immunoelektroforézissel. IgM monoklonális gammopathia jelenlétekor lymphoproliferatív betegséget kell keresni. Ha ez nem igazolódik, akkor a meghatározatlan jelentőségű monoklonális gammopathia (MGUS) diagnózist véleményezhetünk. Az IgM-ellenanyag az esetek felében a myelinhez asszociált glikoprotein (MAG) ellen képződik (anti-MAG). A betegség általában a hatodik életévtized során kezdődik, gyakoribb férfiakon és lassan progrediál. Az immunmoduláns terápiára a betegek csupán 30%-a reagál: ők azok a betegek, akiknél sem M-protein, sem anti-MAG-ellenanyag nem mutatható ki (idiopathiás distalis szerzett demyelinisációs szimmetrikus neuropathia).

Az aszimmetrikus, lassan progrediáló, valamelyik környéki idegnek megfelelő lokalizációban, általában a

kéz kisizmaiban kezdődő, gyakran izomsorvadással és izomgörcsökkel járó izolált motoros formában (*multifokális motoros neuropathia*, MMN) az összeférje – a krónikus, gyulladásos demyelinisációs neuropathiával ellentétben – általában nem emelkedett a gerincvívben. A szérumban a gangliozidellenes antitestek (anti-GM1 IgM) szintje lehet magas. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor 40 év, férfiaknál gyakoribb. A kortikoszteroid-kezelés és a plazmaferézis ritkán használ, sőt, ronthat is a tüneteken. Intravénás immunglobulin-kezelés öt egymást követő napon adva az esetek 70%-ában – már 48 órán belül – javítja az izomerőt. Évekig két-három hetente vagy kéthavonta ismételt progresszió megelőzésére (9).

Szintén aszimmetrikusan kezdődik, krónikus lefolyású és tünetei hasonlóak a multifokális motoros neuropathiához, azonban nemcsak motoros, hanem szenzoros tünetek is jellemzik a MADSAM és *multifokális szerzett szenzoros és motoros neuropathia* (MASAM) variáns (4. táblázat). Elsősorban a felső végtagon kezdődik, neuropathiás fájdalom és agyidegtünetek jelentkezhetnek. Az ENG-vizsgálat különíti el a két kórformát: a motoros idegekben demyelinisációs károsodás, gyöki laesio jelei regisztrálhatók MADSAM-ban, multifokális szerzett szenzoros és motoros neuropathiában viszont axonális károsodás jelei mutathatók ki. Az emelkedett liquorfehérje elkülöníti az MMN-től. A MADSAM-ban szenvedő betegek körülbelül fele reagál kortikoszteroid- vagy intravénás immunglobulin-terápiára, míg azok a MASAM-betegek, akiknél antigangliozid ellenanyagok mutathatók ki, jól reagálnak intravénás immunglobulin- vagy ciklofoszfamidkezelésre (41).

A MASAM-neuropathiákat el kell különíteni a *paraneoplasiás neuropathiáktól*, az infekciós neuropathiáktól és a vasculitistól (4. táblázat). Az aszimmetrikus, fájdalmas, kifejezett szenzoros ataxiával járó szubakut szenzoros neuropathia (SSN) hónapokkal, akár évekkel megelőzheti a tumor kimutatását. A szubakut szenzoros neuropathia a krónikus, gyulladásos demyelinisációs neuropathiával ellentétben nem reagál kortikoszteroid-, intravénás immunglobulin- és plazmaferézis-terápiára.

## Vasculitises neuropathiák

A *vasculitises neuropathiák* általában az ötödik-nyolcadik évtizedben jelentkeznek. A tüneteket az ischaemiás idegkárosodás okozza, viszonylag hirtelen – órák-napok alatt – kezdődő, fájdalmas szenzomotoros mononeuropathia vagy többszörös mononeuropathia formájában. A tünetek aszimmetrikusak, gyorsan alakulnak ki, általában az alsó végtagon kezdődnek. A szisztémás és nem szisztémás vasculitisekhez társuló neuropathia nem különbözik egymástól, de az utóbbi lassabban progrediál és kevésbé okoz mozgáskorlátozottságot. A szisztémás vasculitisekben segítheti a diagnózist egyéb – szisztémás – tünetek jelenléte: fogyás, hőemelkedés, láz, purpurák,

izom- és ízületi fájdalom, éjszakai izzadás. A szisztémás vasculitisek lehetnek primer vasculitisek – polyarteritis nodosa, Wegener-granulomatosis, Churg–Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangiitis – és szekunder vasculitisek, amikor egyéb kötőszöveti betegség, gyógyszer, vírus okozza a kórképet. Idetartozik a rheumatoid arthritishez társuló rheumatoid vasculitis és a Sjögren-betegséggel vagy szisztémás lupus erythematosussal társuló neuropathia. Az ENG aszimmetriás, multifokális, szenzoros és motoros axonalis károsodást jelez a különböző idegekben, és nemcsak az alagutaknak megfelelő helyen (9).

A szisztémás vasculitisekben szerológiai eltérések észlelhetők. A vörösvértest-süllyedés gyorsult, az ANA (antinukleáris antitest) gyakran pozitív. Fontos az ANCA-státus (p-ANCA és c-ANCA, perinukleáris és citoplazmatikus antineutrophil citoplazmatikus antigén elleni antitest) meghatározása, amely segíthet az egyes szindrómák differenciálásában is. A liquorvizs-

gátat általában normális, kivéve, ha központi idegrendszeri manifesztáció is fennáll. A nem szisztémás vasculitisek esetében a diagnózis bizonyításához idegbiopszia szükséges, lehetőség szerint károsodott idegből (n. suralis, n. peroneus superficialis). Szisztémás vasculitisekben az erek fibrinoid necrosis, gyulladás, immunkomplex-depozitumok károsítják az epi- és perineurális ereket, míg a nem szisztémás (idiopathiás) betegségben kisebb erek károsodnak (9).

## Összegzés

Tekintettel az autoimmun betegség krónikus lefolyására, a potenciálisan előforduló szövődményekre, a rehabilitációs kezelés szükségességére, fokozott odafigyelést igénylő kórforrásokról van szó. Felismerésükhöz és sikeres kezelésükhöz elengedhetetlen a háziorvosok és szakorvosok jó együttműködése.

## IRODALOM

- Lassmann H. Multiple sclerosis: is there neurodegeneration independent from inflammation? *Review J Neurol Sci* 2007;259:3-6.
- Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad county, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46:206-9.
- Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, et al. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain* 2000;123:308-17.
- Komoly S. Experimental demyelination caused by primary oligodendrocyte dystrophy. Regional distribution of the lesions in the nervous system of mice brain. *Ideggyogy Sz* 2005;58:40-43.
- Kalman B, Laitinen K, Komoly S. The involvement of mitochondria in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007;188:1-12.
- Rajda C, Bencsik K, Seres E, Jonasdottir A, Foltynie T, Sawcer S, et al. A genome-wide screen for association in Hungarian multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003;143:84-7.
- Illes Z. Sclerosis multiplex és autoimmunítás az ezredfordulón. *Kiadó: PTE Neurológiai Klinika; 2003.*
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357:851-62.
- Csépány T, Illés Zs. Klinikai neuroimmunológia. *Matyus-BENTEN kiadó 2005.*
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended Diagnostic Criteria for MS. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Csépány T, Bereczki D. Immunmoduláns kezelés sclerosis multiplexben. *Ideggyógy Sz* 2004;57:401-16.
- Csépány T. Interferonok a sclerosis multiplex terápiájában. In: Vécsei L, Komoly S. Sclerosis multiplex. *Város Therapia Kiadó; 2003. p. 114-33.*
- Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007;259:27-37.
- Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001331
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-86.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised, double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- IFNB Multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al; AFFIRM Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- Stüve O, Marra CM, Cravens PD, Singh MP, Hu W, Lovett-Racke A, et al. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: possible interventions. *Review. Arch Neurol* 2007;64:169-76.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
- European Study Group on interferon-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-97.
- Sclerosis multiplex kezelése. In: Komoly S. Neurológiai Útmutató. *Város Meditio Kiadó; 2006. p. 6-21.*
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH,

- Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
28. National Multiple Sclerosis Society. Disease Management Consensus statement. [http://www.nationalmssociety.org/docs/HOM/Exp\\_Consensus.pdf](http://www.nationalmssociety.org/docs/HOM/Exp_Consensus.pdf)
29. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
30. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
31. Langer-Gould A, Atlas SW, Bollen AW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353: 375-81.
32. Csépany T. Sclerosis multiplex. In: Bánki MC, Bereczki D. Hatóanyagok – készítmények – terápia. Fókuszban a neurológia és a pszichiátria. Budapest: Melinda Kiadó; 2006. p. 41-56.
33. Metz I, Lucchinetti CF, Openshaw H, Garcia-Merino A, Lassmann H, Freedman MS, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1254-62.
34. Vincent A, Rothwell P. Myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2004; 37:317-9.
35. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:44-56.
36. Kollár S, Diószeghy P, Hallay J, Kovács G. Surgical aspects in the treatment of myasthenia gravis. *Magy Seb* 2002;55:233-6.
37. Rozsa C, Lovas G, Fornadi L, Szabo G, Komoly S. Safety of long-term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis – analysis of adverse effects of 163 patients. *Eur J Neurol* 2006;13:947-52.
38. Hughes RAC. Rendszeres összefoglaló: Perifériás neuropathia. *LAM* 2002;12(5):322-6.
39. AAN Guideline Summary for Clinicians: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome <http://www.aan.com/professionals/practice/guideline/>
40. Beniczky S, Vécsei L. Krónikus gyulladásoz polyneuropathiák. *Ideggyógy Sz* 2005;58:9-18.
41. Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology* 2003;60(8Suppl3):S8-15.



HÍR

## MIGRÁCIÓ- ÉS UTAZÁS-EGÉSZSÉGÜGYI NEMZETKÖZI KONFERENCIA

*Időpont:* 2008. október 2–4.

*Helyszín:* Pécsi Tudományegyetem, Romhányi György-aula, 7624 Pécs, Szigeti u. 12.

*Fő témák:*

A modern migráció általános szempontjai

- Migrációs trendek a világban
- Határőrizeti kérdések
- Irregularis migráció: embercsempészet, engedély nélküli munkavállaló migránsok stb.
- Migráció és egészségügy
- Közösségi alapú egészségügyi ellátás és segítség a migránsok részére
- „Migránsbarát” egészségügyi ellátás

Migrációs problémák Európában

- A schengeni határ koncepciója
- A migráció aktuális trendjei a kibővített Európában
- Az európai jogi keretek, különös tekintettel az egészséghez való jogra
- Betegségek kiszűrése, az ECDC szerepe
- Migrációval összefüggő problémák Magyarországon
- Az irregularis migránsok egészségügy problémái
- Kockázatbecslés: foglalkozási és közösséget érintő betegségek
- Az egészségügyi szektor felkészültsége és a multiszektoriális megközelítés
- Adatgyűjtési szempontok
- Minimális egészségügyi követelmények a határátlépő helyeken

Utazás-egészségügy

- A nemzetközi turizmus fontosabb trendjei
- Az utazás előtti preventív intézkedések (vakcináció)
- Az egészség megőrzése külföldön
- Az infektológiai betegségek jelenlegi helyzete a világban
- A betegségek átviteli módjai és terjedése
- Betegen hazaérkező személyek ellátása

*Jelentkezési határidő:* 2008. július 30.

*További információ:* New Instant Kongresszuszervező Iroda, Tóth Andrea, telefon: (1) 225-3220, (30) 221-1513, e-mail: [newitandi@hu.inter.net](mailto:newitandi@hu.inter.net)