

Sclerosis Multiplexes betegek
halálukának vizsgálata
az SZTE Neurológia Klinikán
1993-2013 között

Készítette:

Sandi Dániel

VI. éves orvostanhallgató
SZTE-ÁOK Neurológiai Klinika

Témavezető:

Dr. habil. Bencsik Krisztina
egyetemi docens
SZTE-ÁOK Neurológiai Klinika

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
1.1. Patológia, patomechanizmus	3
1.1.1. A demyelinizáció patomechanizmusa	4
1.1.2. A demyelinizáció következményei	5
1.1.3. Remyelinizáció	6
1.2. Etiológia.....	7
1.2.1. Genetikai tényezők	7
1.2.2. Környezeti tényezők	8
1.3. Epidemiológia.....	9
1.3.1. Prevalencia és Incidencia definíciója.....	9
1.3.2. Sclerosis Multiplexben	9
1.4. A Sclerosis Multiplex tünettana, diagnózisa, terápiája.....	10
1.4.1. Tünettan	10
1.4.2. Diagnózis	12
1.4.3. Terápia	15
1.5. A betegség természetes lefolyása	20
1.5.1. Kórformák.....	20
1.5.2. Természetes lefolyás.....	21
2. Célkitűzés.....	25
3. Betegek és módszer	25
4. Eredmények	26
4.1. Halálokok.....	26
4.2. Elvesztett életévek	26
5. Megbeszélés.....	27
5.1. Elvesztett életévek	28
5.2. Halálokok.....	29
6. Összefoglalás	30
Irodalomjegyzék	31
Köszönetnyilvánítás.....	36
Nyilatkozat.....	37

1. Bevezetés

A Sclerosis Multiplex (SM) a központi idegrendszer demyelinizációval járó krónikus, gyulladásos, autoimmun, neurodegeneratív megbetegedése. A betegség térben és időben disszemináltan alakul ki, ennek bizonyítása az SM diagnózis felállításának kritériuma. A betegség nőkben gyakoribb, a legfrissebb irodalmi adatok alapján férfi:nő arány 1:3,08 Magyarországon [1]. A páciensek 90%-ban a betegség hullámzó lefolyású, relapszusok és tünetmentes periódusok jellemzik. Ezt a kórformát relapszáló-remittáló kórformának hívjuk. A páciensek 10-15 év kórlefolys után általában már nem mutatnak relapszusokat, lassú progresszió észlelhető. Ebben a stádiumban már kifejezett neurodegeneráció, axonkárosodás észlelhető, ekkor a betegséget secunder progresszív kórformának nevezzük. A relapszáló-remittáló kórformájú betegek első tünetei 20-40 éves életkor között jelentkeznek, de ismert a gyermekkori SM is, amely a betegek kb. 0.5%-a; továbbá ritkán, kb. 0.5-1%-os gyakorisággal, 50 év felett jelentkeznek az első tünetek. A páciensek 10%-ában a betegség primer progresszív formában zajlik. Ebben az esetben a betegek első tünetei 35-50 év között jelentkeznek, vezető tünet a progresszív spasticus paraparesis.

A betegség a klasszikus leírások szerint az élettartamot nem, csak az életminőséget befolyásolja, ugyanakkor a fiatal felnőtt korban (20-45 év) bekövetkező rokkantság egyik vezető oka. [2,3]. Az elmúlt 10 év irodalmi adatai ezzel ellentétben azt mutatják, hogy nem csak az életminőséget rontja az SM, hanem a páciensek életkilátásait is: kb. 10 évvel rövidebb ideig élnek, mint az átlagpopuláció. [4]

1.1. Patológia, patomechanizmus

Az SM nevét az agyban speciális festéssel kimutatható glia-hegekről kapta [5]. Maga a sclerosis csupán másodlagos jelenség: először az axonok demyelinizációja, majd ezt követően az astrocyták proliferációja következik be, ez vezet a sclerosis kialakulásához. A plakkok éles határuak, méretük néhány mm-től néhány cm-ig terjedhet, általában körkörös alakúak, de gyakran ujszerű ("Dawson-ujj") nyúlványként az erek lefutását követi. Jellemzően a plakk közepén venulát találunk, mely körül mononuclearis lymphocytákból, plasmasejtekből és macrophagokból álló beszűrődés figyelhető meg. A plakkok predilekciós helyeinek a periventricularis, a juxtacorticalis fehérállományt, a nervus és a tractus opticust tekinthetjük, de a KIR fehérállományán belül bárhol megjelenhetnek [6].

1.1.1. A demyelinizáció patomechanizmusa

A Sclerosis Multiplex háttérében alapvetően autoimmun folyamatok szerepét feltételezik. Ezen elméletek szerint az autoagresszív, a központi idegrendszeri antigéneket (pl.: MBP - myelin bázikus protein, PLP - proteolipid protein, MOG - myelin-oligodendrocyta glycoprotein) felismerő Th1 típusú sejtek a periférián aktiválódva proliferálnak és a vér-agy-gáton (VAG) átjutva a KIR-be jutnak. Ott idegenként ismerve fel a myelinhüvely fehérjéit, interferon- γ szintézisbe kezdenek, amellyel macrophagokat aktiválnak. Az aktivált macrophagok megtámadják a myelint, annak destrukcióját okozva. A monocyták/macrophagok csak a VAG elégtelen működésének következtében juthatnak a KIR-be, ennek kialakulását is a T-lymphocyták által termelt citokineknek tulajdonítják. Egyes tanulmányok CD8+ T-sejtek szerepét is feltételezik, amelyek MHC I. molekulákkal kapcsolatba lépve képesek az axonok elpusztítására, ráadásul az axonból kiszabaduló termékek tovább fokozhatják a VAG működésének elégtelenségét, ezzel is egy circulus vitiosus indukálva. [7, 8, 9]

Az SM beteg központi idegrendszerében kimutatható plakkok nem egységesek, különböző betegeken és kórformákban a demyelinizáció nem egyforma patomechanizmussal jön létre. Ezek alapján Lucchinetti és munkatársai szövettanilag 4 különböző típusba sorolták őket.

I. típus: Ezen típusú plakkokban jellegzetes a T-lymphocyták és macrophagok által mediált gyulladás kialakulása. IgG és komplement-lerakódás diffúzan kimutatható ugyan a plakk-területén, alátámasztva ezzel a vér-agy-gát működésének zavarát, ám ezek az aktív demyelinizációs helyeken nem láthatóak. Az aktív demyelinizációs területeken alacsony, az inaktív területeken magas az oligodendrocyták száma, amely aktív remyelinizációra utal.

II. típus: Hasonlóan az I. típushoz ebben a plakk típusban is a T-lymphocyták és macrophagok által irányított gyulladás a meghatározó jelenség, ám sarkalatosan különbözik abban, hogy az aktív demyelinizációs helyeken kifejezett IgG reaktivitás és myelin degeneráció figyelhető meg, míg a macrophagokban a myelin degradációs termékek erős IgG reaktivitása látható.

Mind a két plaktípusra jellegzetes, hogy kis vénák vagy venulák lefutási területein találhatóak és élesen elhatárolódnak környezetüktől.

III. típus: A plakkok harmadik típusában is megtalálhatóak voltak a T-lymphocyták és macrophagok, azonban az IgG és a komplement fehérje depozitumok hiányoznak. A plakkok ezen típusában a demyelinizáció (ellentétben az I. és II. típussal) nem a vénák és a venulák köré csoportosul, sőt a kiserek környékén gyakrabban figyelhető meg a myelin fennmaradása. Ez a típusú plakk környezetétől élesen nem határolódik el, diffúzan beterjed a körülötte lévő fehérállományi területekre. A III. típusú plakkok kifejezett jellegzetessége a MAG-protein elvesztése a léziók területén, míg a többi myelin-fehérje (PLP, MBP stb.) továbbra is megtalálható a részlegesen elpusztult myelinhüvelyen. A MAG-protein vesztett területeken lévő oligodendroglia jelentős részében apoptosissra utaló nyomok figyelhetőek meg. Valószínűleg a MAG-protein ellen létrejövő autoimmunreakció vezet ezen plakkok kialakulásához.

IV. típus: Ebben a típusban is kimutatható a T-lymphociták és macrophag beszűrődés, és hasonlóan a III. típushoz, a plakkban nem található IgG és komplement fehérje lerakódás. A myelin-fehérjék megjelenésében nincs a III. típusban látható különbség. A plakk típusra jellegzetes az oligodendrocyták nagyfokú destrukciója, amely azonban nem apoptosissal történik. Remyelinizációra utaló jel ebben a típusú plakkban nem található [10].

1.1.2. A demyelinizáció következményei

1.1.2.1. Kondukción zavarok: A demyelinizáció első fontos következménye az ingerületvezetés elakadása, az ún. kondukción-blokk létrejötte. A normális körülmények között folyó ingerületvezetés alapvető feltétele a myelinhüvely épsége. Az axont teljes szakaszában myelin borítja, ami elektromosan izolálja azt az extracelluláris tértől, kivéve az ún. Ranvier-befűződéseket, ahol az axon közvetlenül érintkezik a külvilággal. A feszültségfüggő Na-csatornák ezekre a területekre csoportosulnak, így az ingerület haladása az axonokon ugrásszerűen történik, ez az ún. szaltatorikus ingerületvezetés. Amennyiben a myelinhüvely elpusztul, a szaltatorikus vezetés lehetetlenné válik, az ingerület vezetésének sebessége nagy mértékben lelassul, és az ingerület szétterjed az extracelluláris térben. Amennyiben ez a folyamat egy funkcionális pályát érint, a pályának megfelelő tünetek alakulnak ki. Emellett a károsodott myelinhüvellyel rendelkező axon abnormálisan ingerelhető, ez spontán kisülésekhez vezethet. Kifejezetten érzékenyek lehetnek mechanikus nyújtásra, ingerlésre, sőt a fedetlen axonról a környezetében lévő másik axonra terjedhet át az

ingerület. Ezek a jelenségek magyarázatot adhatnak a paraesthesiae, paroxysmális tünetek kialakulására. [6, 11, 12,]

1.1.2.2. Axonkárosodás: Sokáig általános vélemény volt, hogy SM-ben az axonok megkíméltek, károsodásuk nem következik be. Ezzel ellentétben magyar és holland munkacsoport is bizonyította, hogy secunder progresszív SM-ben elhunyt betegek nyaki gerincvelőjéből vett mintákban az illesztett kontroll csoportokhoz képest 60%-os axonvesztés következik be, ráadásul ezen vizsgálatok szerint az axonpusztulás független volt attól, hogy SM léziót, vagy épek látszó fehérállományi területet vizsgáltak. Ez a folyamat magyarázatul szolgálhat a secunder progresszív SM-ben a tünetek irreverzibilissé válására. [6, 13, 14]

1.1.3. Remyelinizáció

A remyelinizáció, ezáltal a neuron normális ingerületvezetési funkciójának visszaállása, gyakorlatilag az egyedfejlődés során fiziológiásan zajló myelinhüvely kialakulás megismétlődése felnőtt emberben. Végbemeneteléhez három alapvető feltételnek teljesülnie kell.

Első feltétel: Az axonok éljék túl a demyelinizációt, azaz legyenek axonok, amelyek egyáltalán képesek a remyelinizációra.

Második feltétel: Legyenek élő, regenerációra képes oligodendroglia, vagy az elpusztult oligodendroglia sejteket a meglévők osztódással, vagy az őssejtek osztódással és érésel pótolják; ezen sejteknek migrációra is képesnek kell lenniük, hogy a sérült területre tudjanak vándorolni.

Harmadik feltétel: A mikrokörnyezetnek vissza kell állnia a normális viszonyok közé (pl.: vér-agy gát károsodás megszűnése, a perivascularis infiltráció eltűnése), illetve a remyelinizációt elindító és szabályozó lokális növekedési és egyéb faktoroknak termelődniük kell.

Amennyiben ezen feltételek teljesülnek, a remyelinizáció folyamata megtörténik, a regeneráció végbemegy [6].

1.2. Etiológia

A betegség kialakulásának oka(i) eleddig ismeretlen(ek). Bár folyamatosan zajlanak kutatások a betegség hátterének feltárására, eddig nem sikerült egyetlen olyan faktort sem kimutatni, amelyről egyértelműen kijelenthető lenne, hogy SM-et okoz. Ettől függetlenül ezek a vizsgálatok nem eredménytelenek, ezidáig több genetikai és környezeti faktort sikerült azonosítani, amelyek bizonyítottan növelik a betegség kialakulásának kockázatát.

1.2.1. Genetikai tényezők

A genetikai tényezők szerepét régóta feltételezik a sclerosis multiplex kialakulásában. Ennek tükrében érthető, hogy az SM-ben érintett páciensek családjait is vizsgálták. Már az előző század 80-as éveiben megfigyelték azt a tényt, hogy a sclerosis multiplexes betegek rokonaiban gyakrabban fordul elő a megbetegedés [15]. A 21. századi mélyebbre ható vizsgálatok eredményei szerint a rokonsági fok mértékével nő a betegség kialakulásának relatív kockázata az átlagpopulációhoz képest. Monozigóta ikerpárok esetén annak az esélye, hogy mindkét félben kialakul a betegség, megközelítőleg 30%. Testvérek esetén, ha mindkét szülő érintett a betegségben, ez a relatív kockázati arány megközelítőleg 25%, ha csak az egyik szülő beteg, akkor 15%. Kétpetűjű ikreket és olyan testvérpárokat tekintve, ahol a felmenők között nincsen SM beteg, ez az arány sokkal alacsonyabb, kb. 5-7%, szülő-gyermek viszonylatban pedig 5% alatti [16]. Magyarországon is vizsgálták a betegség familiáris előfordulását, 1500 beteget, azaz a magyarországi SM betegek kb. 25%-át átfogó epidemiológiai vizsgálat eredményei alapján hazánkban a sclerosis multiplex familiáris halmozódása 2% [17]. Folyamatos kutatások zajlanak konkrét gének vagy géntermékek oki szerepének megállapítására. Ezek eddig egyetlen konkrét gént sem tudtak azonosítani, amely sclerosis multiplexet okozna, azonban több olyan gén létre is fény derült, amelyek megnövelik az SM kialakulásának kockázatát. Ezek közül a genetikai faktorok közül kiemelendő a Major Histocompatibility Complex (MHC) II. alrégiójában történő változások szerepe. A HLA II. molekula DRB1*15:01, DQA1*01:02, DQB1*06:02 haplotípusai (amelyek a HLA-DR2 és HLA-DQ6 szerológiai variánsoknak megfelelő gének) jelenléte 3,08 szorosára növelik a betegség kialakulásának kockázatát. [18]

Egyéb HLA antigének (-DR3, -B7, -A3) kockázatonövelő szerepe is feltételezett, ám pontos szerepük a betegség kialakulásában nem ismert.

Az MHC régió mellett egyéb fontos, az immunrendszer regulációjában és modulációjában résztvevő gének, így az Interleukin-7 (IL7-R) és az Interleukin-2 receptor (IL2-RA), az Interleukin-12 (IL12-A) és a TNF α (OLIG3-TNFAIP3, TNFRSF1A) gének egyes haplotípusainak megjelenése is növeli az SM kialakulásának kockázatát. [19]

1.2.2. Környezeti tényezők [20]

1.2.2.1. Fertőzések: Az SM kialakulásában több fertőző ágens szerepét is feltételezik. Ezek az Epstein-Barr vírus (EBV), a Human Herpes Virus 6 (HHV6), a Sclerosis Multiplex asszociált endogén humán retrovirus és a Chlamydia pneumoniae, melyek közül az EBV vírus szerepét alátámasztó epidemiológiai vizsgálatok a legmeggyőzőbbek.

A Sclerosis Multiplexben szenvedő betegek több, mint 99%-a átfertőzött EBV vírussal, míg a normál populációban ez az arány csak 90%-os; emellett megfigyelhető, hogy azokban, akik mononucleosis infectiosán átestek, vagy magas a serumukban az EBV antitest titer nagyobb valószínűséggel fejlődik ki SM, mint a fertőzéstől megkímélt egyéneknél. Egy patológiai kutatás EBV-vel fertőzött B-lymphocitákat és plasmasejteket talált SM betegek központi idegrendszerében, és az aktív SM léziókban virális reaktivációt mutatott ki, eltérően egyéb idegrendszeri gyulladásos megbetegedésektől. Ez a megfigyelés tovább erősíti azt a feltételezést, miszerint az EBV perzisztálása és reaktivációja az idegrendszerben fontos etiológiai faktora a betegségnek.

1.2.2.2. D-vitamin: Egyes európai adatok szerint a magas szérumban 25-hidroxi-D-vitamin szint csökkenti az SM kialakulásának kockázatát, emellett egyes kisebb, nem kontrollált kutatások felvetik, hogy a D-vitamin szupplementáció csökkentheti a relapsus-rátát. Ezen adatok feltételezik a D-vitamin hiány (vagy metabolizmusa defektusának) szerepét az SM kialakulásában.

1.2.2.3. Dohányzás: A betegség kezdetét megelőző dohányzás szignifikáns, ám nem kimagasló kockázati tényező az SM kialakulásában.

1.3. Epidemiológia

1.3.1. Prevalencia és Incidencia definíciója

Prevalencia: Egy betegség prevalenciája az az epidemiológiai mérőszám, ami megmutatja a betegség gyakoriságát egy adott földrajzi területen, egy adott populációban, egy adott időintervallumban.

Kiszámítása:
$$\frac{\text{összes eset száma}}{\text{érintett populáció létszáma}}$$

Incidencia: Egy betegség incidenciája az adott populációban, adott földrajzi területen egy év alatt előforduló új esetek száma.

Kiszámítása:
$$\frac{\text{új esetek száma}}{\text{érintett populáció létszáma}}$$

1.3.2. Sclerosis Multiplexben

A Sclerosis Multiplex előfordulásának gyakorisága a földrajzi elhelyezkedéssel és a migrációval kapcsolatban van; a betegség longitudinális változásokat mutat. Észak-dél irányban vizsgálva magas (északi területek), közepes és alacsony (déli területek) gyakoriságú területeket különböztethetünk meg. Magas rizikójú területeken a betegség prevalenciája 120-180/100000; közepes rizikójú területeken ez az érték 60-80/100000 változik, alacsony rizikójú területeken pedig 20-30/100000. [21]

Magyarország a közepes rizikójú csoportba tartozik, ahol 2013-as Csongrád-megyei adatok szerint a prevalencia 83/100000. [1]

Fontos tény, hogy a betegség messze a kaukázusi rasszban a leggyakoribb. Jóval ritkábban fordul elő a fehérekkel egy területen élő feketék és cigányok körében, míg az új-zélandi maori populációhoz tartozóknál teljesen ismeretlen. [22] Ez egyszerre mutatja a földrajzi különbségeket, és hívja fel a figyelmet a genetikai különbségek fontos voltára.

Egyéb autoimmun/gyulladásos megbetegedésekhez hasonlóan a Sclerosis Multiplex nőkben gyakrabban fordul elő, mint férfiakban: a nő:férfi arány megközelítően 2-3:1-hez. (Svédországban ez az adatot 2,62:1-hez; Norvégiában 2,30:1-hez találták, Magyarországon 3,08:1). [1, 23, 24]

1.4. A Sclerosis Multiplex tünettana, diagnózisa, terápiája

1.4.1. Tünettana

A Sclerosis Multiplex a központi idegrendszer fehérállományának bármely szegmensét érintheti, ennek megfelelően a tünetek rendkívül széles skáláját okozhatja. Mégis, a betegség kezdetén megjelenő tünetek és gyakoriságuk eltér a betegség későbbi stádiumában jelentkezőktől. A 20-30 éves korosztályban jellegzetes első tünet az opticus neuritis, míg 30 éves kor felett inkább a motoros tünetek dominálnak a betegség kezdetekor. [25] Mindkét esetben megfigyelhető - akár már a góctünetek megjelenése előtt hetekkel-hónapokkal - a fatigue, azaz a krónikus fáradtság és gyengeség érzés kialakulása. Jellemzően a korai látás- és érzészavarok jelentenek jobb prognózist, mint a korai motoros és/vagy cerebellaris tünetek. [26, 27]

Az érző pályarendszerek közül általában a hátsóköteg érintett. A betegség kezdetén inkább a paresthaesiák, míg későbbiekben a hypasthaesia válik jellemzővé. [26]

Az SM-ben szenvedő páciensek közel kétharmada szenved komoly fájdalomtól, melyek kialakulása a KIR-i elváltozásokkal hozhatóak összefüggésbe. Ezek rövid, neuralgiás jellegűek, vagy krónikus, akár hónapokon keresztül elhúzódó típusúak is lehetnek. A trigeminus neuralgia (melynek SM-ben előfordulása 2-3%, két nagyságrenddel gyakoribb, mint az átlagpopulációban!) fiatalkori kialakulása mindig felveti az SM gyanúját. A migrénszerű és tenziós-típusú fejfájások gyakrabban SM-ben, mint az egészséges populációban [26].

Motoros tünetek közül legjellemzőbb a végtagok antigravitációs izmaiban és az axialis izomzatban létrejövő spaszticitás és az izomerő változó fokú csökkenése, melyek szinte minden páciensnél előfordulnak. A spasticus paraparesis kialakulása elsősorban gerincvelői gócra, míg a hemiparesis megjelenése a capsula interna vagy az agytörzs területén kialakult gócra utal. A saját reflexek élénksége, kóros reflexek megjelenése gyakori. Primer progresszív kórformában szenvedőknél vezető tünet a progresszív spasticus paraparesis [26].

Kisagyi tünetek közül a járásbizonytalanság jelentkezhet a legkorábban, ami akár járás- és állásképtelenségig fokozódhat. Gyakori panasz a forgó jellegű szédülés. A nucleus dentatus és összeköttetései sérülései miatt kialakuló intenciós tremor szintén gyakori tünet, ami gyakran igen durva, nagy amplitúdójú remegést eredményez, mely miatt a beteg képtelen bármilyen célmozgást végrehajtani. Az ataxia, dysmetria a mozdulatok

pontatlanná, ügyetlenné válásában nyilvánulnak meg. A betegek beszéde sokszor válik skandáló jellegűvé [26].

Az agytörzsi tünetek közül a legjellemzőbbek a szemmozgászavarok, amelyek szinte minden betegnél megfigyelhetők. A nystagmus (periodikus szemtekeregzés) gyakorlatilag összes formája előfordulhat a betegség során. Amennyiben a szemmozgató idegek magvai és/vagy azok összeköttetései sérülnek, a páciens diplopiát jelez. A fasciculus longitudinalis medialis (FLM) sérülése internuclearis ophtalmoplegiát okoz, melynek lényege, hogy a beteg a két szemével együttesen képtelen a követő mozgások elvégzésére (az egyik szem nem jut át a középvonalon), míg a szemeket külön-külön vizsgálva a mozgások megtartottak. Amennyiben az FLM csak egy oldalon érintett, úgy az ipsilateralis szem adductioja fog sérülni. Ritkább agytörzsi tünetek közé tartoznak a dysarthria, a perifériás facialis paresis, esetleg halláscsökkenés. A nyelészavar kialakulása inkább a betegség késői stádiumaiban jellemzőbb [26].

Az SM a vegetatív idegrendszeri struktúrákat sem kíméli meg: széklet- és vizeletürítési zavarok, a szexuális élet zavarai jellemzőek a betegségre, ezek mellett akár cardiovascularis tünetek is előfordulhatnak [26].

Az SM-ben szenvedő betegek többségénél a kognitív funkciók romlása is fellép, ennek prevalenciája nemzetközi vizsgálatok szerint 43-70% között van és minden kórformában szenvedő beteget érinti. Leggyakrabban az információ áramlásának sebessége sérül SM betegekben, melyet az időszakos memória és a végrehajtási funkciók zavarai követnek. Mivel a kognitív funkciók a munkaalkalmasságnak, a mindennapi tevékenységek elvégzésének, a szociális életnek és nem utolsósorban a betegállathoz kapcsolódó szociális költségeknek a legfontosabb tényezői közé tartoznak, így romlásuk következménye súlyos és életük sok, alapvetően fontos terület érintik negatívan: az autózvezetési biztonságot, a házimunka elvégzésének képességét, az otthoni aktivitást, a szociális aktivitást, a beteg rehabilitációjának folyamatát, a kezelések pontos betartását és a mentális egészséget. [28]

A depresszió előfordulása SM betegekben a normál populációhoz és más krónikus betegségekben szenvedőkhöz hasonlítva is kifejezetten magas: élethossz prevalenciáját SM betegekben nemzetközi tanulmányok 37-54% között, 12 hónapos periódusra vetített prevalenciáját megközelítőleg 20%-nak találták. Bár az SM gócok és a depresszió közötti kapcsolatokat kereső, képalkotó vizsgálatokra épített klinikai tanulmányokból egyértelmű következtetések nem vonhatóak le, eredményeik mégis inkább azt erősítik,

hogy a bal oldali temporalis/parietalis régióban megjelenő nagyobb számú fehérállományi gócok összefüggésbe hozhatóak a depresszió magasabb arányú megjelenésével SM betegekben. [29, 30]

1.4.2. Diagnózis

Bár kizárólagos klinikai, laboratóriumi vagy radiológiai markere nincs a betegségnek, a diagnosztikus kritériumok figyelembe vételével a betegség diagnózisa nagy biztonsággal felállítható. **A Sclerosis Multiplex térben és időben disszemináltan kialakuló megbetegedés**, a felállított és alkalmazott kritériumok rendszerek ennek bizonyításán alapulnak.

1.4.2.1. McDonald kritérium rendszer: A 2001-ben bevezetett McDonald kritérium rendszert alkalmazzuk ma is, amely határozott és lehetséges kategóriákba sorolja a betegeket. Amennyiben a páciensnek kettő, vagy annál több exacerbációja volt és a tünetei legalább kettő központi idegrendszeri gócra utalnak, a betegség biztosan diagnosztizálható a **klinikai tünetek** alapján. Amennyiben valamelyik kritériumot nem teljesíti a beteg, kiegészítő MRI, liquor és kiváltott válasz (elsősorban VEP) vizsgálat támaszthatja alá a diagnózist. [31]

Az **MRI vizsgálat** célja a McDonald kritériumok alapján a térbeli és időbeli disszemináció igazolása. T2 súlyozott felvételeken a gócok nagy jelintenzitásúak, FLAIR képeken az újabb gócok jelintenzívek, a régiek kevésbé, kontrasztanyagot T1 súlyozott felvételeken a gócok kontrasztot halmoznak.

<u>Exacerbációk száma</u>	<u>Objektív gócok száma a tünetek alapján</u>	<u>A diagnózis felállításához szükséges egyéb adatok</u>
2 vagy több	2 vagy több	Nem szükséges
2 vagy több	1	MRI: térbeli disszemináció vagy pozitív liquor lelet és legalább 2 MRI SM góc vagy újabb agyterület érintettségére utaló új exacerbáció
1	2 vagy több	MRI: időbeli disszemináció vagy újabb relapszus
1 (monoszimptómás)	1	MRI: térbeli disszemináció vagy pozitív liquor lelet és legalább 2 MRI SM góc és MRI: időbeli disszemináció vagy újabb relapszus
0 (folyamatos progresszió)	1	pozitív liquor lelet és MRI: térbeli disszemináció vagy pozitív VEP lelet és MRI SM gócok és MRI: időbeli disszemináció vagy minimum 1 éve tartó folyamatos progresszió

1. Táblázat: A McDonald-féle kritérium rendszer [26]

Az időbeli progresszió igazolásának kritériumai: Az első MRI a klinikai tünet megjelenése után legalább 3 hónappal készül. Az időbeli progresszió kimondható, ha 1 gadolíniumot halmozó T1 lézió jelen van és az nem a klinikai tünetnek megfelelő helyen található. Ha nincs halmozó lézió, akkor kontroll MRI vizsgálat szükséges. A kontroll MRI készítésénél is javasolt, hogy legalább 3 hónappal később történjen (ám nem kötelező elvárás). Az időbeli progresszió kimondható, ha új, T2 jelfokozott lézió észlelhető, vagy T1 felvételen kontrasztanyagot halmozó lézió jelenik meg. (Amennyiben a kontroll MRI vizsgálat 3 hónapon belül történt, csak a második kritérium használható) [31].

A térbeli progresszió igazolásának kritériumai: A térbeli progresszió igazolásához az ú.n. Barkhof-Tintoré-féle kritériumokat használjuk, melyek közül legalább háromnak teljesülnie kell ahhoz, hogy kimondható legyen a diagnózis:

- 1 gadolíniumot halmozó elváltozás
- 9 vagy több T2 elváltozás
- 1 infratentoriális elváltozás
- 1 juxtacorticalis elváltozás
- 3 periventricularis elváltozás

Mivel gócok a gerincvelőben is kialakulhatnak, így egy gerincvelői góc egy agyi gócot helyettesíthet a kritériumok között. [32, 33]

A **liquor** vizsgálata opcionális Sclerosis Multiplexben. Célja a központi idegrendszerben történő humoralis immunválasz kimutatása. Az intrathecalis immunglobulin szintézis bizonyításához egyrésztől meghatározzuk a beteg liquorjának IgG-indexét, illetve a liquor-mintán elektroforézist végzünk, leggyakrabban izoelektromos fókuszálást (IEF), melynek célja a γ -globulin tartományban lévő extrafrakciók, azaz az oligoclonalis gammopathia (OGP) kimutatása. Az IgG-index emelkedése és az OGP jelenléte bizonyítja a KIR-i immunglobulin szintézist. Amennyiben a liquor vizsgálat eredménye pozitív, az SM térbeli disszeminációjának igazolásához elegendő 2, az SM-re jellemző agyterületen lévő, fehérállományi elváltozás megjelenése. [34, 35]

A **Visually Evoked Potential** (VEP - vizuálisan kiváltott válasz), a kiváltott válasz vizsgálatok egyik típusa, melynek eredménye jellemző lehet SM-ben. Elvégzésekor a beteg szemét külön-külön vizsgálva, az ellenoldali szemet letakarva sakktáblához hasonló fekete-fehér négyzetrácsot vetítünk a beteg szeme elé, melynek felépítése másodpercenként kétszer változik: a fehér négyzetek feketék lesznek és fordítva. Az

occipitalis kéreg fölött keletkező válaszokat felszíni elektróddal regisztráljuk, referencia elektródként középvonali, az orrgyöktől kb. 12 cm-re lévő pontot használunk. Normális esetben a regisztrált hullám három komponensből áll: N75-P100-N135 (P a pozitív, N a negatív polaritás, a számok pedig az átlagos látencia értéket jelölik ms-ban). A leggyakoribb eltérés SM-ben a P100 hullámkomponens megnyúlt látenciája, amely mellett az amplitúdó normális, vagy kissé csökkent (A P100 látenciája 118 ms felett megnyúlt, vagy akkor, ha az ellenoldali szemhez képest 9 ms látencia különbséget mérünk). Amennyiben a VEP vizsgálat eredménye pozitív, ez primer progresszív kórforma esetén úgy módosítja a térbeli disszemináció igazolásához szükséges kritériumokat, hogy elegendő 4 T2 jelintenzív lézió jelenléte is annak kimondásához. [34, 35, 36]

1.4.2.2. Pollmann-féle kritérium rendszer: A McDonald kritérium rendszer használata felállítása után rendkívül hamar széleskörben elterjedt, alkalmazásáról rengeteg adat látott napvilágot. Ezen adatok a rendszer egyes részeit túl bonyolultnak, a klinikai gyakorlatba nehezen átültethetőnek találták. Ezért 2005 és 2010 folyamán az SM diagnózis nemzetközi bizottsága (International Panel on Diagnosis for MS) a felgyülemlett információk alapján kétszer is revízionálta a megadott szempontokat, hogy a diagnózist minél egyszerűbben fel lehessen állítani a McDonald kritériumok specificitását és szenzitivitását megőrizve.

A változtatások elsősorban a térbeli és időbeli disszemináció MRI vizsgálattal történő igazolását érintette. Az új szempontok szerint a térbeli disszemináció kimondható, ha legalább 1 T2 szekvencián jelintenzív MRI lézió van az SM-re karakterisztikusnak tekintett 4 központi idegrendszeri terület közül legalább 2-ben, úgy mint:

- periventricularisan
- juxtacorticalisan
- infratentorialisan
- a gerincvelőben. [34, 35]

Az időbeli disszemináció igazolásának feltételei is egyszerűsödtek a revizionált rendszerben. E szerint az időbeli disszemináció kimondható, amennyiben a megelőző MRI-hez képest **bármikor** végzett következő MRI vizsgálaton új T2 jelintenzív góc jelenik meg. Továbbá az időbeli disszemináció kontroll MRI nélkül is bizonyítható, ha az elsőként végzett MRI vizsgálaton **egyszerre van jelen** gadolíniumot halmozó és gadolíniumot nem halmozó fehérállományi góc és biztos, hogy a gadolíniumot halmozó lézió nem SM-től eltérő patológiai ok miatt jelent meg [34, 35].

A felülvizsgált kritériumok lehetőséget biztosítanak a primer progresszív (PPSM) kórforma biztonságosabb, egyszerűbb és gyorsabb diagnosztizálására is. A PPSM kimondható amennyiben **legalább egy éve tartó folyamatos progresszió** mutatható ki és az alábbi 3 kritériumból legalább 2 teljesül:

- A térbeli disszemináció bizonyítható úgy, hogy legalább 1 T2 jelintenzív fehérállományi lézió található SM-re karakterisztikus agyterületen (periventricularisan, juxtacorticalisan vagy infratentorialisan).
- A térbeli disszemináció bizonyítható, mert legalább 2 T2 jelintenzív lézió található a gericvelőben.
- A liquor vizsgálat pozitív (IgG-index emelkedés és/vagy OGP) [34, 35].

Primer progresszív SM diagnózisához a liquor-vizsgálat kötelező!

1.4.3. Terápia

A Sclerosis Multiplex gyógyíthatatlan megbetegedés, terápiájának sarokpontjai az akut exacerbációk alatt az időtartam és a súlyossági fok csökkentése, az exacerbációk számának csökkentése és a köztük lévő időtartam növelése, valamint a maradványtünetek enyhítése. Hasonlóan a nyugati országokhoz, Magyarországon is protokollt dolgoztak ki az SM betegek kezeléséhez, mely klinikai vizsgálatok eredményein alapszik és követendő támpontot nyújt a kezelés felépítéséhez.

1.4.3.1. Az akut shubok kezelése: Akut exacerbációk kezelésére kortikoszteroid készítményeket használunk. Szteroid kezelésre a tünetek gyorsabban javulnak akut rosszabbodás esetén, mint kezelés nélkül, de a nagy dózisu szteroid kezelés kedvező hatása hosszú távon nem bizonyított. Általában 500 mg-1 g/nap dózisban, 3-5 napon keresztül alkalmazunk metilprednizolon terápiát, mert alkalmazása kevesebb és enyhébb mellékhatásokkal jár, mint az ACTH kezelésé. A szteroid kezelés 5 nap után azonnal abbahagyható. Mivel az SM exacerbációjakor kialakuló neurológiai tünetek maguktól is megszűnhetnek, a kortikoszteroid kezelés indítása mérlegelhető. [37, 38]

1.4.3.2. A betegség aktivitásának és progressziójának csökkentése: A betegség klinikai lefolyása változatos, az első években előre kiszámíthatatlan időközönként jelentkeznek az exacerbációk. Az idő előrehaladtával az ezekből való felépülés egyre kevésbé teljes, rokkantság alakul ki. Ennek lassítására, elkerülésére alkalmazunk a betegség aktivitását és progresszióját csökkentő immunmoduláns szereket. Ezen készítmények hatásosságának mérése kapcsán viszont fontos tudni, hogy a velük kapcsolatos kutatások populációs adatokat közölnek, amelyek nem adnak jó prediktív értéket, ha

egyes betegeket tekintünk és nem egy populációt. Tovább rontja a prediktív értékekre vonatkozó becsléseket, hogy a klinikai aktivitás mérése nem szenzitív, a képalkotó eljárások során alkalmazott markerek bizonytalanok lehetnek.

Az immunmoduláns szereket két csoportba osztjuk: az első, illetve a második vonalbeli szerekre.

Az első vonalbeli szerekek közepesen hatékonyak, ám alkalmazásuk kockázata a másodvonalbeli szerekekhez képest alacsony. Az első vonalbeli szerekek közé az interferon-készítmények, a glatiramer-acetát és a teriflunomide tartoznak.

A második vonalbeli szerekek a natalizumab, a fingolimod és az alemtuzumab hatóanyagú készítmények. Ezeknek a szerekeknek a hatékonysága meghaladja az elsővonalbeli szerekéét, ám alkalmazásuk rizikója is jóval magasabb.

A második vonalbeli szerekek használatára akkor váltunk, amikor áttörő betegség alakul ki. Áttörő betegség esetén klinikai vagy képalkotó eljárás során szerzett bizonyíték van a betegség aktivitására, vagy progressziójára. Áttörő betegség esetén nem a beteg nem reagál a kezelésre, hanem a terápia ellenére lesz a betegség aktív, egészen pontosan aktivitása meghaladja a terápia hatásosságát. Klinikai vizsgálatok szerint a relapszáló-remittáló kórformában szenvedő páciensek kb. 2/3-a a kezelés 2 éve alatt relapszust szenved el, vagy új MRI léziót mutat, tehát esetükben potenciálisan áttörő betegség várható.

1.4.3.2.1. Interferonok: A sclerosis multiplex terápiájában alkalmazott készítmények β -interferonok, melyek a citokinek családjába tartozó glycoprotein molekulák. Fiziológias körülmények között a szervezetben β -interferont túlnyomórészt a fibroblastok termelnek. Kifejezett antiinflammatorikus, antivirális és immunmoduláns hatásokkal rendelkezik. Két formáját, az interferon β -1a-t és az interferon β -1b-t különböztetjük meg, melyek között a glükolizációjukban és ezáltal a vízdékonyságukban van különbség.

A relapszáló-remittáló kórformában szenvedő betegeknél a β -interferonok bizonyítottan csökkentik a relapszusok gyakoriságát és azok súlyosságát, sőt az interferon β -1a lassítja a betegség progresszióját is. Ajánlott a kezelés minden olyan betegnél, aki járóképes (EDSS<5) és az elmúlt 2 (INF β -1a) illetve 3 (INF β -1b) évben legalább 2 szubja volt. A β -1b interferon olyan betegeknél is hatásos, akik már ugyan elérték a sekunder progresszív stádiumot, ám még vannak exacerbációik. Mellékhatásaik nem súlyosak, influenza-szerű tüneteket okozhatnak, ritkán a májfunkciós értékeket ronthatják, ezért ajánlott májfunkció és vérkép folyamatos ellenőrzése.

Három készítmény van ma forgalomban Magyarországon: Betaferon (interferon β -1b), Avonex (interferon β -1a) és Rebif (interferon β -1a). Különbség közöttük alkalmazásukban van: a Betaferont subcutan kell adagolnia magának a betegnek 250 μ g dózisban másnaponta, a Rebifet 44 μ g dózisban szintén subcutan heti háromszor, míg az Avonexet intramuscularisan, hetente egyszer 30 μ g dózisban. Mivel az interferonok fehérjetermészetű molekulák, ezért ellenük neutralizáló antitestek (NA) termelődhetnek, az esetek kb. 35%-ában. Az NA-k megjelenése csökkenti a gyógyszerek hatékonyságát, de ha a kezelés első 24 hónapjában nem jelennek meg, akkor az utána következő időszakban megjelenésükre már nem kell számítani. [37, 39, 40, 41]

1.4.3.2.2. Glatiramer-acetát: A glatiramer-acetát immunmoduláns hatású szintetikus polipeptid molekula, amely a periférián specifikus, antiinflammatorikus T-lymphocita populáció szaporodását serkenti, így azok a KIR-be jutva antagonistá hatást fejtenek ki az odajutott proinflammatorikus T-lymphocitákkal szemben.

Hatásossága és indikációs köre relapszáló-remittáló kórformában megegyezik az interferon készítményekével. Magyarországon Copaxone néven van forgalomban, adagolása subcutan történik, dózisa naponta 20 mg [37, 42].

1.4.3.2.3. Teriflunomide: A leflunomid elsődleges aktív metabolitja, a dihidro-orotát-dehidrogenáz (DHODH) nevű mitokondriális enzim szelektív, reverzibilis gátlásán keresztül a B- és T-limphociták osztódását gátolja, ezáltal gyengíti az autoantigének elleni gyulladásos válasz kialakulását.

Klinikai vizsgálatok szerint a relapszus rátát kb. 36%-al (így hatásossága az interferonokéval megegyező), a betegség progresszióját 31%-al csökkenti. Dózisa naponta 14 mg, adagolása per os történik, ami növeli a betegek compliance-ét is. [37, 43]

1.4.3.2.4. Natalizumab: Az α 4-integrin nevű adhézións molekula elleni monoklonális antitest, amely megakadályozza, hogy az aktivált T-lymphociták átjussanak az erek falán a KIR-be, ezzel csökkentve a gyulladás kialakulását. Nagy fokban csökkenti a betegség aktivitását, 68%-al csökkenti a relapszusok előfordulását és lassítja a betegség progresszióját is. Minden olyan relapszáló-remittáló kórformában szenvedő páciensnél indikált, ahol az első vonalbeli szerekkel történő kezelés mellett áttörő betegség alakult ki, vagy olyan, terápiát eddig nem kapott betegeknél, ahol a betegség rendkívül aktív. Forgalomban Tysabri néven van, és 4 hetente 300 mg dózisban, infúzió formájában történik adagolása. Mellékhatásai között a hyperszenzitivitási reakciók, opportunista

fertőzések és a progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) szerepelnek. A PML a JC-vírus által okozott opportunist fertőzés, amely legtöbbször letális kimenetelű. A PML kockázai tényezői:

- JC vírus ellenes antitestek jelenléte;
- A kezelés időtartama, különösen 2 éven túl;
- Natalizumab-kezelés előtti immunszuppresszív terápia.

A betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, és a terápiát azonnal le kell állítani, ha felmerül a PML gyanúja. [37, 44, 45]

1.4.3.2.5. Fingolimod: A fingolimod a szfingozin-1-foszfát receptorát moduláló molekula, melynek hatására csökken a nyirokcsomókból a perifériás vérbe jutó lymphociták száma, ezáltal kevesebb autoagresszív sejt jut be a KIR-be. Hatása gyors, 4-6 órán belül csökkenti a lymphocita számot, melynek maximumát 1-2 hónap kezelés után éri el, azonban reverzibilis hatású, nem lymphotoxikus, így a kezelés abbahagyása után a lymphocita szám visszaáll a normálisra. A relapszus-rátát 54%-al csökkenti, alkalmazása mellett a betegek 70%-a relapszusmentes, a betegség progresszióját is lassítja. Indikációs területe megegyezik a Tysabri-val. Adagolása per os történik, naponta 0,5 mg dózisban. [37, 46, 47]

1.4.3.2.6. Alemtuzumab: A CD52, a memória- és naív B-sejtek, a T-sejtek, a dendritikus sejtek, a természetes ölüsejtek és a basophil granulocyták sejt felszínén előforduló sejt felszíni fehérje elleni monoklonális antitest. A CD52 funkciója nem teljesen tisztázott, de feltételezett, hogy a T sejt aktivációban és migrációban játszik szerepet. Az alemtuzumab hatásmechanizmusát tekintve az érett limfociták számát drasztikusan lecsökkentve jelentős limfopéniát okoz, amelyből a B-sejtek gyorsan, 3-6 hónapon belül regenerálódnak, míg a CD4+ Th sejteknek mintegy 5 évig is eltarthat, hogy a kezelés előtti szintet elérjék. Hatásosan csökkenti a relapszáló-remittáló betegekben az exacerbációk gyakoriságát.

Az alemtuzumab adagolása a relapszáló-remittáló SM betegek klinikai vizsgálataiban során infúzióban történtek 2 éven át kétszeri ciklusban:

- Első ciklus: 12 mg alemtuzumab/naponta 5 napon át.
- Második ciklus: az első ciklus után 1 év múlva, 3 napon át 12 mg alemtuzumab/naponta.

Amennyiben klinikai vagy radiológiai bizonyíték van a betegség újraaktiválódására, akkor 1 év múlva újabb 12 mg/nap dózis adása indokolt 3 napon át. [37, 48]

1.4.3.3. Tüneti terápia [37]: SM-ben az idő előrehaladtával a rokkantság kialakulása elkezdődik és mértéke egyre fokozódik. Az ehhez társuló tünetek kezelése a beteg életminőségének javítása érdekében történik. Alább a leggyakoribb tünetek kezelésének sémáját ismertetem.

1.4.3.3.1. Spaszticitás: A spaszticitás oldására kezdetben baclofen vagy tizanidin terápia adandó. A baclofen per os adagolása esetén napi dózisa 30-60 mg, maximálisan 120 mg adható. A gyógyszer intrathecialis pumpával is adagolható, ebben az esetben dózisa 300-800 µg/nap. A tizanidin maximális napi dózisa 25-36 mg. Esetenként

benzodiazepin származékok vagy dantrolen adása is hatásos lehet. A gyógyszeres terápia eredménytelensége esetén egyes lokális izomcsoportok szelektív botulinum-toxinnal történő bénítása megfontolandó, de rutinszerű használata nem indokolt. [37]

1.4.3.3.2. Kóros fáradékonyság: A fatigue kezelésére mérsékeltén hatásosnak bizonyult 200 mg/nap dózisban történő amantadin adagolása. [37]

1.4.3.3.3. Járászavar: A járászavar kezelésére a 4-aminopiridin bizonyult hatásosnak. Dózisa napi 2x10 mg. A beteget először 2 hetes terápiára állítjuk be, majd a 2 hét leteltével kontrolláljuk járását. Amennyiben javulás nem észlelhető, vagy romlás tapasztalható, a terápiát leállítjuk. [37]

1.4.3.3.4. Fájdalom: SM betegek gyakran számolnak be neuralgiás jellegű fájdalmakról, melyek kezelésében a carbamazepin, a gabapentin, az amytriptillin, a pregabalin és a tradollal készítmények bizonyultak eredményesnek. [37]

1.4.3.3.5. Hólyag dysfunkció: Vizelettárolási zavarokban az incontinencia kezelésére az oxybutin, amennyiben az incontinencia éjszaka is fennáll, desmopressin bizonyultak hatásosnak. Az oxybutin dózisa 3x5 mg naponta. A desmopressin naponta csak egyszer alkalmazható, dózisa per os 100-400 µg, intranasalisan 10-40 µg. Vizeletürítési zavarok esetén α -receptor blokkoló szerek, egyes izomrelaxánsok (baclofen, tizanidin, diazepam, dantrolen), illetve kolinészteráz-bénítók használata lehet eredményes [37].

1.4.3.3.6. Tremor: A tremor kezelésére kis számú esetismertetések alapján carbamazepin, clonazepam, propranolol, clozapin és gabapentin készítmények alkalmazhatóak. Sebészi megoldás is lehetséges, thalamotomia vagy mély agyi stimuláció formájában; szóba jöhet fizikális kezelés 500 g-os fitnessz mandzsetta súly használatával [37].

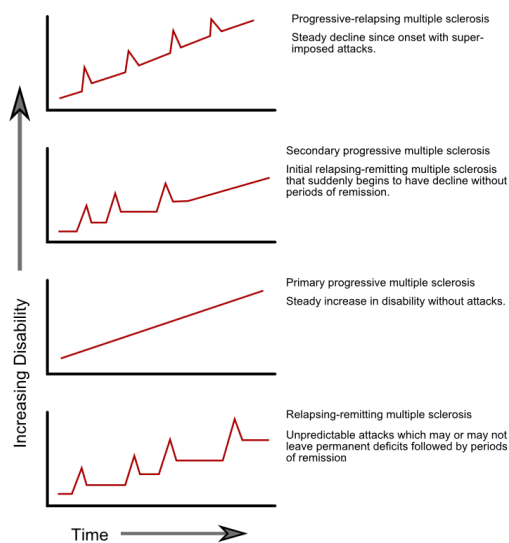
1.4.3.3.7. Szexuális dysfunkciók: Az erectilis dysfunkciókban per os 25-100 mg sildenafil adása javulást hoz. Intracorporalis injekciók formájában papaverin és alprostadilum javulást eredményezhet [37].

1.4.3.3.8. Depresszió: A depresszió kezelésében az antidepresszánsok alkalmazása mellett a kognitív illetve viselkedésterápia eredményesnek bizonyult [37].

1.4.3.3.9. Epilepsziás rohamok: Az epilepsziás rohamok kezeléséhez anticonvulsiv készítményeket alkalmazunk [37].

1.5. A betegség természetes lefolyása

1.5.1. Kórformák



1. ábra Az SM kórformái [67]

A Sclerosis Multiplex nem egységes lefolyású betegség: többféle kórformát

különböztethetünk meg. A betegség

leggyakrabban előforduló formája a

relapszáló-remittáló (R-R) forma. Ilyenkor

időközönként jelentkeznak rosszabbodások,

melyek kezelésre vagy anélkül javulásnak

indulnak. Ezt egy hosszabb-rövidebb

tünetmentes periódus követi, mely alatt a

beteg állapota vagy visszatér az egészséges

szintre, vagy valamilyen maradványtünettel

kénytelen együttélni, ám állapota stationer. A

tünetmentes időszak után a betegség megelőző tünetei ismét visszatérnek, vagy újabb tünetekkel bővülnek. A nyugalmi, tünetmentes időszakok hossza betegenként nagy változásokat mutat. Ez a fázis hosszú évekig tarthat, sok beteg halálakor is ezt a kórformát mutatja.

Relapszus (shub): legalább 30 napja stabil, vagy javuló sclerosis multiplexes betegnél már meglévő tünetei súlyosbodnak és/vagy új tünetei jelentkeznek legalább 24 órán keresztül. Paroxysmális tünetek, vagy a meglévő tünetek testhőmérséklet emelkedés vagy infekció miatt nem tekinthetők relapszusnak (ú.n.: pseudoattack).

Secunder progresszív (SP) kórformának nevezzük azt a formát, amely R-R-ből alakul ki és jellemző rá, hogy a tünetmentes és rosszabbodási időszakok változakoza megszűnik, a betegség egyenletesen progrediál.

Primer progresszív (PP) SM esetén a betegség már a kezdetektől folyamatos progressziót mutat, nincsenek tünetmentes periódusai. Erre a kórformára jellemző, hogy általában idősebb korban indul, mint a többi, és relatív gyakorisága magasabb férfiakban (míg a nő:férfi arány SM-ben 2-3:1; addig PPSM-ben 1:1).

A **relapszáló-progresszív** (R-P) a legritkább kórforma. Karakterében nagyon hasonló a R-R kórformához azzal a különbséggel, hogy míg az R-R kórformában szenvedő páciensek rosszabbodásai közötti időben tünetmentesek, állapotuk stagnál, addig az R-P formában szenvedő betegek két rosszabbodási periódus között is progrediálást mutatnak.

1.5.2. Természetes lefolyás

A Sclerosis Multiplex krónikus, (általában) hosszú lefolyású betegség, melyre jellemző a betegek lassú leépülése; a hosszú évek alatt bizonyosan mozgáskorlátozottsághoz, járásképtelenséghez, végül ágyhoz kötöttséghez vezet.

A betegség kezdete és időtartama kórformától függően változik. Confavreux és Vukusic által írt tanulmány szerint a szekunder progresszív, illetve relapszáló-remittáló formában szenvedő pácienseknél a betegség kezdeti időpontja kb. megegyezik (medián érték SP SM-nél 29,5 éves kor; R-R SM-nél 28,7 éves kor). Ezzel ellentétben azonban a szekunder progresszív SM-ben szenvedő betegeknek jóval hosszabb időtartamú a betegség (17,6 +/- 9,6 év), szemben a relapszáló-remittáló kórformában szenvedőknél, akiknél ez az időtartam kb. a fele (8,7 +/- 8,6 év). A primer progresszív és a relapszáló-progresszív kórformák esetén mind a betegség indulásának kezdőpontja, mind a betegség időtartama nagymértékben különbözik a szekunder progresszív kórformáétól, míg a relapszáló-remittáló kórformától a betegség kezdetében mutatnak nagy eltéréseket. A primer progresszív SM-ben szenvedő pácienseknél kb. egy évtizeddel később jelentkeznek a panaszok, mint a relapszáló-remittáló és szekunder progresszív formákban szenvedőknél (medián érték: 41,3 év) és a betegség időtartama jóval rövidebb, mint a szekunder progresszív forma esetén (9,6 +/- 8,4 év). A relapszáló-progresszív kórforma a primer progresszív formához hasonló tulajdonságokat mutat e téren (betegség kezdetének időpontja, medián érték: 38.1 éves kor; a betegség időtartama 10,9 +/- 7,4 év). [49]

A következő rendkívül fontos kórjelző pont a betegség során a mozgáskorlátozottság fokának mérése, illetve annak megfigyelése, hogy a betegek milyen sebességgel érik el a segédeszközzel való járást, a járásképtelenséget, illetve a teljes ágyhoz kötöttséget.

Ennek a mérésére szolgál az Expanded Disability Status Scale, azaz az EDSS skála. Ez a skála 8 különböző funkcionális idegrendszeri struktúrát vizsgál: a piramidális rendszert, a kisagyi funkciókat, az agytörzsi tüneteket, az érzőrendszert, a vegetatív idegrendszerből a hólyag és a bélműködést, a látást, az agyidegek funkcióit és az ambuláns indexet (járás távolság, segédeszközzel, vagy anélkül). A skála 0-10 pontig halad, a 0 érték tünetmentességet, a 10-es érték az SM miatt bekövetkezett elhalálozást jelenti. Kitüntetett pontoknak vehetők az EDSS: 3 pont, amikor a betegnek egy funkcionális rendszerében közepes, vagy 3-4 funkcionális rendszerében minimális károsodottsága van, de ettől függetlenül teljesen ambuláns kezelést igényel, önellátó; az EDSS: 4 pont, ahol páciens teljesen önellátó, legalább 12 órát fenn van és tevékenykedik naponta, bár már legalább egy funkcionális rendszerében súlyos károsodottság mutatható ki, és segédeszköz nélkül 500 métert képes megtenni; az EDSS: 6 pont, amikor segédeszköz nélkül nem képes járni; az EDSS: 7 pont, amikortól tolószékhez kötött és az EDSS: 8 pont, amikortól gyakorlatilag ágyhoz kötötnnek tekinthető a páciens. [50]

EDSS pontszám	Neurológiai státusz
0.0	Normális neurológiai státusz
1.0	Nincs károsodás, 1 funkcionális rendszerben (FR) minimális tünet
1.5	Nincs károsodás, a 8-ból 2 FR-ben minimális tünet
2.0	Minimális károsodás 1 FR-ben
2.5	Minimális károsodás 2 FR-ben
3.0	Középsúlyos károsodás 1 FR-ben, vagy enyhe károsodás 3-4 FR-ben, teljesen járóképes
3.5	Középsúlyos károsodás 1 FR-ben és enyhe károsodás 1 vagy 2 FR-ben; középsúlyos károsodás 2 FR-ben; enyhe károsodás 5 FR-ben
4.0	Teljesen járóbeteg segítség nélkül, 12 órát fenn van egy nap a relatíve súlyos károsodás ellenére, segédeszköz nélkül 500 m-t sétál
4.5	Teljesen járóbeteg segítség nélkül, a nap jelentős részében fenn van és dolgozni képes bár a teljes aktivitásban korlátozva van és minimális segítséget igényel, elég súlyos károsodás, segédeszköz nélkül 300 m-t sétál
5.0	Segédeszköz nélkül 200 m-ig járóképes, napi aktivitása károsodott
5.5	Segédeszköz nélkül 100 m-ig járóképes, teljes napi aktivitást nem képes végezni a károsodás miatt
6.0	Egyoldali állandó vagy intermittáló segédeszközt igényel ahhoz, hogy pihenéssel vagy anélkül 100 m-t tudjon sétálni
6.5	Állandó kétoldali segédeszközzel van szüksége, hogy 20 m-t tudjon járni pihenés nélkül
7.0	Még segédeszközzel sem képes 5 m-nél többet megtenni, gyakorlatilag tolószékhez kötött, a kerekesszéket önmaga hajtja, magától közlekedik, tolókocsiban napi legalább 12 órát aktív
7.5	Néhány lépésnél többet nem tud megtenni, teljesen kerekesszékhez kötött, a közlekedéshez segítséget igényel, a kerekesszéket képes maga hajtani, de lehet, hogy szüksége van motoros kerekesszékhez a napi aktivitás ellátásához
8.0	Gyakorlatilag ágyhoz, székhez vagy kerekesszékhez kötött, de a nap nagy részét nem ágyban tölti, önellátó funkciói megvannak, általában karjainak használata effektív
8.5	A nap nagy részében ágyhoz kötött, karjainak funkciói valamennyire megtartottak, önellátása bizonyos szinten megmaradt
9.0	Teljesen ágyhoz kötött beteg, kommunikálni és enni képes
9.5	Az táplálkozásra/nyelésre és kommunikációra sem képes egyedül
10.0	SM miatti elhalálozás

2. Táblázat: EDSS pontszám [50]

Relapszáló-remittáló kórforma esetén Ebers és munkatársai azt vizsgálták, hogy befolyásolja-e a relapszusok gyakorisága a károsodás mértékét. Megvizsgálták, hogy a betegség első két éve alatt különböző frekvenciájú relapszus-rátát mutató páciensek esetén mennyi idő alatt érik el a betegek az EDSS: 3 és EDSS: 6 pontokat. Eredményeik szerint a poliszimptomás, gyakori relapszussal jellemezhető indulású páciensek valamivel nagyobb kockázattal válnak segédeszköz nélkül járásképtelenné, és hamarabb érik el ezt a pontot, mint az alacsonyabb relapszus rátával rendelkező társaik. (Az alacsonyabb aktivitású betegeknek az EDSS: 3 pont elérése 8-13 év alatt történik, míg a nagyon aktív, az első két évben 5 vagy annál több relapszust elszenvedő betegeknek ez mindössze 3 év). Azonban az is látható, hogyha valaki elérte az EDSS: 3 pontszámot, onnantól kezdve gyakorlatilag a kezdeti aktivitásától függetlenül progrediál tovább a betegség és válik a páciens segédeszköz nélkül járóképtelenné. (Alacsonyabb aktivitású betegeknek az EDSS: 3 ponttal jellemezhető állapottól az EDSS: 6 pontig való eljutás 6-9 év; a nagyon aktív, az első két évben 5 vagy annál több visszaesést mutató betegeknek 4 év telik el átlagosan a két pont között). [51]

Primer progresszív és secunder progresszív kórforma esetén több tanulmány is azt mutatta, hogy az EDSS: 6 pont elérése megközelítőleg 6 év alatt megtörténik, tehát sokkal gyorsabban, mint a relapszáló-remittáló forma esetén. [52, 53]

A természetes kórlefolyás harmadik elengedhetetlen vizsgálati pontja annak megállapítása, hogy a betegség milyen élettartam kockázattal jár. Ennek megállapításához két adatot érdemes megadni: az elveszített évek számát és a betegségre vonatkoztatott Standardized Mortality Ratio-t, azaz az SMR-t.

A 2000-es éveket megelőzően megjelent klasszikus leírások szerint a Sclerosis Multiplex a betegek élettartamát nem, csak az életminőségüket befolyásolja. Ezzel szemben 2004-ben, Henrik Brønnum-Hansen és munkatársai által végzett, több mint 40 évet átfogó vizsgálat (amely az első volt, ami ebben a témában megjelent) kimutatta, hogy a Sclerosis Multiplexes páciensek kb. 10 évvel rövidebb ideig élnek, mint az egészséges populáció tagjai. [4]

Az SMR az élettartam kockázat becslésére alkalmas arányszám, melynek kiszámításához a ténylegesen elhunyt betegek számát hasonlítjuk a standard populációban várt adatokhoz. A ténylegesen elhunyt betegek száma lehet az adott populáció összes elhalálozottjának száma, de megadható egy specifikus okra vonatkoztatva is, míg a populációban várt halálozási szám az adott populációra kor és nem szerint standardizálva vonatkoztatott várt adatok [54]. Amennyiben ez az

arányszám 1.0 felett van, a betegség (vagy a vizsgált tulajdonság) élettartam kockázatot jelent. Az utóbbi években több irodalmi adat is megjelent a Sclerosis Multiplex élettartam kockázatára vonatkozóan. Sumelahti és munkatársai által 2010-ben publikált kutatás az SM-re vonatkozó SMR adatot 2.80-nak találták. Tovább bontva az adatokat kitűnik, hogy minél hosszabb ideig áll fenn a megbetegedés, az élettartam kockázat annál inkább nő. (A diagnózistól számított első évtizedben az SMR 2.40, míg a diagnózis felállítása után több mint 10 évvel már 3.10!) [55]. Kingwell és munkatársai eredményei szerint, amely Kanada British Columbia tartományában vizsgálta az SM betegek élettartam kockázatát, a betegség kezdete is meghatározza a betegségre vonatkoztatott SMR-t; 20 éves életkor előtt kezdődő betegség esetén az SMR-t 4.49-nek (!) mérték [56], amely ebben a formájában még a II. típusú Diabetes Mellitusnál is nagyobb élettartam kockázattal jár (SMR 4.47) [57]! Egyéb, a fejlett országokban a leggyakoribb megbetegedéseknek számító kórképekkel összehasonlítva megállapítható, hogy a Sclerosis Multiplex magas élettartam kockázattal járó megbetegedés.

Betegség	SMR
Sclerosis Multiplex [55]	2.80
SM (2-9.9 évvel a diagnózis után) [55]	2.40
SM (10 évvel a diagnózis után) [55]	3.10
SM (20 éves kor előtt kezdődő betegség esetén) [56]	4.49
Cardiovascularis megbetegedések [57]	1.34
Korai mamma tumor [58]	2.00
Májcirrhosis [57]	2.52
Parkinson betegség [59]	3.66
II. típusú Diabetes Mellitus [57]	4.47

3. Táblázat: Különböző betegségek SMR adatai

A negyedik fontos pont a sclerosis multiplexes betegek halálokának megállapítása. Egy ausztriai vizsgálat kimutatta, hogy 32 év történet alatt a betegek 43,2%-a hal meg [60]. Több kutatás is arra hívja fel a figyelmet, hogy a betegek nagy többsége a Sclerosis Multiplex szövődményeiben hal meg. Mint krónikus, progrediáló betegség, az SM évek alatt járásképtelenséghez, toloszékhez, majd ágyhoz kötöttséghez vezet. Ebből kifolyólag a betegek halál oka elsősorban a hosszantartó ágybanfekvés szövődményei, úgy mint a szepszis, uroszepszis, decubitus, bronchopneumonia. [61]

2. Célkitűzés

Vizsgálatunk célja az volt, hogy prospektív módon, az SZTE-ÁOK Neurológiai Klinikán 1993-2013 között kezelt sclerosis multiplexes páciensek adatai alapján megállapítsuk a betegek átlagéletkorát halálukkor és a halálukhoz vezető okokat. További célunk volt a betegség következtében átlagosan elveszített életéveiknek meghatározása.

3. Betegek és módszer

Az SZTE-ÁOK Neurológiai Klinika Sclerosis Multiplex regisztere 1993 óta rendszeresen vezetett adatokat tartalmaz betegeinkről; adatainkat ebből a rendszerből gyűjtöttük ki, melyek születési évük, nemük, betegségük kezdetének időpontja, betegségük kórformája, amennyiben történt, kórforma váltásuknak időpontja illetve elhalálozásuk időpontja voltak. Halálokaik megállapításához patológiai leletüket, amennyiben ez nem állt rendelkezésünkre, a családjuktól részünkre bocsájtott halottvizsgálati leleteket/halotti bizonyítványukat használtuk. Mivel a vizsgálati időtartam alatt a Sclerosis Multiplex diagnózisának kritériumrendszere megváltozott, így a McDonald-féle kritériumok 2001-es bevezetése előtt diagnosztizált betegeinknél a Poser-féle [62], a 2001 után diagnosztizált betegeinknél a McDonald-féle kritériumrendszert [31, 34, 35] alkalmaztuk.

A születéskor várható élettartam megállapításához a Központi Statisztikai Hivatal adatait használtuk fel. Betegeink haláluk időpontjakori életkorának és születéskor várható élettartamuknak összehasonlításához kétmintás t-próbát végeztünk. A páciensek túlélési statisztikai analíziséhez Wilcoxon-Gahen próbát alkalmaztunk.

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Kutatás Etikai Bizottsága jóváhagyta (etikai engedély szám: 3267).

4. Eredmények

A vizsgált periódusban (1993-2013) 741 beteg kórtörténetét vizsgáltuk, akiknek összes betegéve 10321 év. A 741 páciens közül ezen időszak alatt 121 hunyt el, közülük 75 nő és 46 férfi. Az elhunyt páciensek között a nemek megoszlási aránya 1,6:1 (nő:férfi). Kórformák szerint két csoportba osztottuk őket: az első csoportot a primer progresszív kórformában szenvedők alkották, összesen 23 páciens, a másik csoportba a relapszáló-remittáló, relapszáló-progresszív és secunder progresszív formákban szenvedő betegeinket soroltuk, összesen 98 páciens.

4.1. Halálokok

Fontosnak tartottuk vizsgálni, hogy milyen okok vezetnek az SM-es páciensek halálához, hiszen egy ilyen statisztika rendkívül fontos információkkal szolgálhat a betegség lefolyásáról, illetve a betegek ápolásával/kezelésével kapcsolatban. Eredményeink szerint a páciensek **64%-a**, azaz döntő többsége, a Sclerosis Multiplex egyenes következményeként hunyt el, ezen következmények a szepszis, uroszepris, bronchopneumonia, aspiratios pneumonia és a decubitus voltak. A második leggyakoribb ok a cerebro- illetve cardiovascularis megbetegedések voltak, az összes elhunyt páciens **13%-a**. A harmadik leggyakoribb oknak a malignus tumorok bizonyultok **12%-ban**. **3%-ban** öngyilkosság vezetett a betegek halálához, amely kifejezetten magas arány az átlagpopulációhoz képest. A betegek fennmaradó **8%-a** egyéb betegségekben, úgymint pulmonalis embolia, krónikus alkoholfogyasztás és baleset halt meg.

4.2. Elvesztett életévek

A teljes betegpopulációt vizsgálva betegeink átlagos életkora halálukkor 54,2 év (95%CI: 52.0-56.5 év) volt. Betegeink a születéskor várható élettartamukhoz képest 10,6 évvel (95%CI: 7,8-13,3 év) éltek rövidebb ideig, mely adat szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$).

Ha nemek szerinti bontásban tekintjük az eredményeket láthatjuk, hogy a férfiak átlagos várható élettartama 62,5 év (95%CI: 61,5-63,5 év), halálukkor átlagos életkoruk 53.6 év (95%CI: 52,0-56,6 év) volt. Ez átlagosan 9,1 elvesztett életévet (95%CI: 4,5-13,6 év) jelent a normál populációhoz képest, amely adatunk szignifikáns ($p < 0,001$). A nők halálukkor várható átlagos életkora 66,2 év (95%CI: 65,5-67,1 év), tényleges életkoruk

halálukkor átlagosan 54,8 év (95%CI: 49,9-57,2 év) volt. Ez átlagosan 11,5 elvesztett életévet (95%CI: 8,0-15,0 év) jelent az egészséges népességhet viszonyítva, amely adatunk szintén szignifikáns ($p < 0,001$).

A nemeket összehasonlítva a diagnózis utáni medián túlélési idő férfiakban 16,7 év, nőkben 18,2 év volt. Statisztikai analízis után kimondható, hogy a nemek között nem volt kimutatható szignifikáns eltérés a diagnózis utáni túlélés időben.

A betegeink kórformák szerinti összehasonlításban tekintve a relapszáló-remittáló/secunder progresszív formában szenvedő páciensek születéskor várható átlagos élettartama 65,2 év (95%CI: 64,5-66,0 év), míg átlagos életkoruk haláluk időpontjában 53,5 év (95%CI: 50,9-56,0 év) volt. Ez átlagosan 11,8 elvesztett életévet (95%CI: 8,7-14,9 év) jelent, mely adatunk szintén szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$).

A primer progresszív kórformában szenvedő betegek születéskor várható átlagos életkora 63,0 év (95%CI: 61,1-64,8 év), átlagos életkoruk haláluk időpontjában 57,5 év (95%CI: 53,3-61,8 év) volt. Átlagosan 5,4 évvel (95%CI: -0,2-11,1 év) éltek rövidebb ideig, mint az egészséges populáció, ez az eltérés nem tekinthető szignifikánsnak.

Ha a diagnózis utáni túlélési időt tekintjük a relapszáló-remittáló/secunder progresszív kórformákban szenvedő betegek diagnózistól számított medián túlélési ideje 19,6 év volt, míg ugyanez az adat a primer progresszív kórforma esetén mindössze 9,3 év. Ezek alapján látható, hogy a relapszus-remittáló/secunder progresszív kórformában szenvedő beteg túlélési ideje szignifikánsan ($p < 0,001$) hosszabb, mint a primer progresszív formában szenvedő pácienseké.

5. Megbeszélés

Egészen a 21. század első évtizedéig a Sclerosis Multiplexre mint csupán az életminőséget befolyásoló betegségekre tekintettek, melynek nincs kihatása a benne szenvedő páciensek élettartamára. A betegek halálokaiknak vizsgálata is - elsősorban - az elmúlt 10-15 éves periódushoz köthető, melyből a betegség természetes lefolyására vonatkozó erőteljes következtetések vonhatóak le.

5.1. Elveszített életévek

Betegeink átlagos életkora 54,2 év volt halálukkor, amely megegyezik a 2012-es Goodin, Ebers és munkatársai által végzett IFN β -1b kezelés hosszútávú utánkövetéséből származó adatokkal [63].

Kanada két területével, Saskatoon, Saskatchewannal és British Columbiával összehasonlítva a medián túlélési adatok rendkívül rosszak. British Columbiában a medián túlélés 78.6 év nőknél és 74.3 év férfiaknál, míg Saskatoonban ugyanez az adat 68.9 év férfiakban és 69.5 év nőkben [56, 64]. Összehasonlítva ezeket a magyarországi adatokkal, kb. 20 éves eltérést tapasztalunk.

Magyarországon átlagosan 10,6 évvel élnek rövidebb ideig az SM-ben szenvedő betegek, mint az egészséges populáció tagjai. Az is látható, hogy ezért az élettartam veszteségért a relapszáló-remittáló/secunder progresszív kórformákban szenvedők elveszített életévei (11,8 év) a felelősek elsősorban. Ez az adat megközelítően korrelál a nemzetközi eredményekkel, mely Dániában kb. 10 évnek, Kanadában British Columbiában 6, Saskatoonban 7-12,6 évnek mérte az elveszített életévek számát [4, 56, 64]. Magyarország, Kanada és Dánia földrajzi elhelyezkedése, szociális és társadalmi viszonyai nagyban különböznek egymástól, mégis az élettartam veszteségi adatok szinte megegyezők, ebből levonható az a következtetés, hogy az élettartam veszteséget a földrajzi és szociodemográfia viszonyok nem befolyásolják, egyedül a Sclerosis Multiplex miatt alakul ki.

		Magyarország	Dánia [4]	Saskatoon, Saskatchewan, Kanada [64]	British Columbia, Kanada [56]
Átlagéletkor a betegek halálakor (év)	Férfi	53,6	-	68,9	74,3
	Nő	54,8	-	69,5	78,6
Elveszített évek száma		10,6 (RR/SP formákban 11,8)	kb. 10	7,7-12,8	6

4. Táblázat: A betegek átlagéletkora halálukkor és az elveszített életéveik Magyarországon, Dániában és Kanadában

Fontos megfigyelni, hogy a megegyező élettartam veszteség ellenére Magyarországon az SM-ben szenvedő páciensek mégis megközelítőleg 20 évvel hamarabb halnak meg,

mint Kanadában. Ebből a két eredményből az következik, hogy a medián élettartamban mért, rendkívül rossz adatnak számító, 20 éves különbséget a magyar átlagpopuláció Kanadához viszonyított sokkal rosszabb életkilátása és egészségügyi állapota okozza.

5.2. Halálokok

Eredményeink szerint elhunyt pácienseink közel kétharmada, 64%-a halt meg a Sclerosis Multiplex következtében, a betegség által okozott hosszantartó ágybanfekvés szövődményeként. Ez az eredményünk hasonló több, korábban elvégzett nemzetközi kutatás adataival. 1987-ben, Észak-Skóciában végzett epidemiológiai tanulmány, mely elsőként foglalkozott mélyen a témával, rendkívül hasonló eredménnyel zárul (Skóciában az érintett betegek 66%-a halt meg az SM szövődményeiben) [61]. A dán nemzeti SM regiszter alapján, több mint 40 év kórtörténetét vizsgáló 2004-ben publikált kutatás eredményei szerint Dániában a páciensek 56,4%-a hal meg a betegség szövődményeiben [4]. Goodin, Ebers és munkatársai által 2012-ben közzétett, az IFN β -1b terápiát kapó páciensek 21 éves utánkövetéséből is hasonló eredmények mutathatóak ki [63]. Ezekből a korreláló nemzetközi adatokból látható, hogy a SM-ben szenvedő páciensek döntő többségének haláláért maga a betegség tehető felelőssé.

Első látásra meglepő, ám a fentebb írtak alapján teljesen érthető az, hogy az átlagpopulációhoz viszonyítva jóval alacsonyabb a cardio- és cerebrovasculáris betegségek és malignus tumorok, mint halálokok aránya SM-ben szenvedő betegekben. Figyelembe véve a kb. 10 éves élettartam veszteséget, a medián élettartamot és ezen betegségek kialakulásának idejét kimondható, hogy az SM-es páciensek döntő többsége hamarabb meghal a betegség szövődményeiben, minthogy a cardiovascularis betegségek és malignus tumorok kialakulhatnának.

Szintén szembevetendő az öngyilkosságot elkövetők rendkívül magas aránya az egészséges populációhoz viszonyítva. 2011-ben Magyarországon történő halálesetek 1,91%-áért volt felelős az öngyilkosság [65], ez az adat SM betegekben 3%. Ebers és munkatársai által 2012-ben közölt, β -interferon kezelt 21 éves utánkövetéses vizsgálatában 81 elhalálozott páciensükből 8-nál volt öngyilkosság az ok, ami azt jelenti, hogy az elhunytak 9,87% (!) vetett véget saját életének [63]. Bronnum-Hansen és munkatársai 2005-ben publikált 43 év kórtörténetet átfogó tanulmánya szerint az ez idő alatt várható 54,2 öngyilkosság helyett 115 történt az SM betegek körében, amely több, mint kétszeres kockázatról tesz tanúbizonyságot [66]. Ennek hátterében feltételezhetően az SM-ben kialakuló depresszió magas aránya áll.

6. Összefoglalás

Kutatásunk hasonló eredménnyel zárult, mint a nemzetközi, Kanadában és Dániában végzett vizsgálatok, melyek azt mutatják, hogy a Sclerosis Multiplexben szenvedő betegek kb. 10 évvel rövidebb ideig élnek, mint az átlag populáció, mely 10 éves élettartam veszteségért elsősorban a leggyakoribb, relapszáló-remittáló/secunder progresszív kórformák a felelősek. Ezen országok földrajzi elhelyezkedése, szociális és társadalmi helyzete nagy mértékben különbözik Magyarországtól és kisebb mértékben egymásétól is, így kimondható, hogy a mindenhol kb. megegyezőnek mért élettartam veszteség a fentebbi külső tényezőktől független, teljesen a betegség okán alakul ki. Továbbá megállapítható, hogy bár a Sclerosis Multiplex önmagában nem letális megbetegedés, a betegség szövődményei és az általa okozott hosszantartó ágyban fekvés okozza a betegek majd kétharmadának halálát. Ezek alapján egyértelmű, hogy a Sclerosis Multiplex nem pusztán az életminőséget, hanem az élettartamot is drasztikusan befolyásoló megbetegedés.

Nagyon fontos tény, hogy az általunk végzett kutatás az első Kelet-Közép-Európában, amely adatokat ad meg a betegek élettartam veszteségére és halálukára, az eddigi összes adat Észak-, illetve Nyugat-Európából, vagy Észak-Amerikából származott.

Irodalomjegyzék

1. V. Zsíros, Zsanett Fricska-Nagy, Judit Füvesi, Zsg.T. Kincses, É. Langane, E. Paulik, L.Vécsei, K. Bencsik: Prevalence of multiple sclerosis in Csongrád County, Hungary. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013
2. Vukisic, S., Confavreux C.: The natural history of multiple sclerosis. In: Cook, S.D, (ed.) *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001, pp. 433-447
3. Compston ACC, Lassmann H, McDonald I, et al. *McAlphine's Multiple Sclerosis*, 4th edn. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2004.
4. Henrik Brønnum-Hansen et al.: Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127: 844-850.
5. Charcot, J. M.: Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz. Hop. (Paris)*, 1868, 41, 554-555.
6. Vécsey László, Komoly Sámuel: *Sclerosis Multiplex* © 2003, Therapia Kiadó, ISBN: 963-86317-0-8, 9-25. old.
7. Medana et al.: Transection of Major Histocompatibility Complex Class I-Induced Neurites by Cytotoxic Tlymphocytes. *Am J Pathol* 2001, 159:809–815.
8. David A. Hafler: The distinction blurs between an autoimmune versus microbial hypothesis in multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 1999;104(5):527–529.
9. Vécsey László, Komoly Sámuel: *Sclerosis Multiplex* © 2003, Therapia Kiadó, ISBN: 963-86317-0-8, 31-35.old.
10. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707–717
11. Bostock, H., Sears, T. A., Sherrat, R. M.: Extranodal potassium currents in demyelinated mammalian nerve fibers. *J. Physiology*, 1981, 305, 40-41.
12. Smith, K. J., McDonald, W. I.: The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1999, 354, 1649-1673.
13. Lovas, G., Szilágyi, N., Majtényi, K., Palkovits, M., Komoly, S.: Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*, 2000, 123, 308-317.

14. Bergers, E., Bot, J. C., De Groot, C. J. et al.: Axonal damage in the spinal cord of MS patients occurs largely independent of T2 MRI lesions. *Neurology*, 2002, 59, 1766-1771.
15. Ebers GC: Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1:645, 1983.
16. Compston A., Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
17. Zsanett Friczka Nagy, Krisztina Bencsik, Cecília Rajda, Judit Füvesi, Viktor Honti, Tünde Csépany, Enikő Dobos, Klotild Mátyás, Csilla Rózsa, Sámuel Komoly, László Vécsei: Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. *Multiple Sclerosis* 2007, 13: 260-261
18. Pierre-Antoine Gourraud, Hanne F. Harbo, Stephen L. Hauser, Sergio E. Baranzini: The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review, *Immunological Reviews* 248/2012
19. De Jager et al.: Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci, *Nat Genet.* 2009 July ; 41(7): 776–782.
20. *Neurology: A Queen Square Textbook* Edited by Charles Clarke, Robin Howard, Martin Rossor and Simon Shorvon © 2009 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-13443-9, 412-414 old.
21. Vécsey László, Komoly Sámuel: *Sclerosis Multiplex* © 2003, Therapia Kiadó, ISBN: 963-86317-0-8, 100-101 old.
22. Komoly Sámuel, Palkovics Miklós: *Gyakorlati neurológia és neuroanatómia*, Medicina kiadó, 2010, ISBN: 978-963-226-302-1; 154-155 old.
23. Boström et al.: Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg), *Multiple Sclerosis Journal* 19(1) 46–52
24. Celius EG et al.: Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades, *Acta Neurol Scand* 2009; 120 (Suppl. 189): 27–29
25. Poser, C. M.: Onset symptom of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995. 58, 253-264.
26. Vécsey László, Komoly Sámuel: *Sclerosis Multiplex* © 2003, Therapia Kiadó, ISBN: 963-86317-0-8, 50-58 old.
27. Rüse, T., Granrung, M., Fernández, O. et al.: Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol. Scand.*: 1992, 85, 212-218.

28. Langdon DW et al.: Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 2012
29. Siegert, R. J., Abernethy, D. A.: Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469–475.
30. Patten, S. B. et al.: Major depression in multiple sclerosis. A population based perspective. *Neurology*, 2003; 61: 1524–1527.
31. McDonald, W. I. et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International panel on diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 50, 121-127
32. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al.: Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120: 2059–2069.
33. Tintoré M, Rovira A, Martinez MJ, et al.: Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702–706.
34. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G. et al.: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840–846.
35. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al.: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2011;69:292–302
36. Allan H. Ropper, Robert H. Brown: *Adam's and Victor's Principles of Neurology*, 8th edition, 2005, © The McGraw-Hill Companies, Inc, ISBN: 0-07-146971-0, p. 30-31.
37. Dr. Csépany Tünde, Prof. Dr. Bereczki Dániel, Dr. Bencsik Krisztina, Dr. Jakab Gábor, Dr. Mátyás Klotild, Prof. Dr. Komoly Sámuel - *Klinikai irányelv a Sclerosis multiplex kezelésére*, 2014
38. American Academy of Neurology (2000). *The Role of Corticosteroids in the Management of Acute Monosymptomatic Optic Neuritis*.
39. Ebers, G. C. et al.: Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:907-912.

40. Jacobs, L. D., Cookfair D. L. et al.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar;39(3):285-94.
41. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K: Danish Multiple Sclerosis Study Group. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology* 2005; 65: 33-39.
42. Johnson K. P. 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. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
43. Miller, A. E. et al.: Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(11) 1625 –1632, 2012.
44. Brown BA. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:585-94.
45. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2005;353:375–381.
46. Kappos, L. et al.: A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 362;5, 2010.
47. Warnke, C. et al.: Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011;7 519–527.
48. Freedman, M. S. et al.: Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Cell Immunol.* Author manuscript; available in PMC 2013 December 20.
49. Confavreux C., Vukusic, S.: Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* (2006), 129, 606–616.
50. Kurtzke, J. E.: Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983, 33, 1444-1452.
51. Ebers, G. C.: Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71 (suppl II):ii16–ii19.
52. Thompson, A. J., Polman C. H. et al.: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* (1997), 120, 1085–1096.
53. Weinshenker, B. G., Bass B. et al.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* (1989), 112, 133-146.

54. B. S. Everitt - The Cambridge dictionary of statistics, second edition, © Cambridge University Press 1998, 2002, ISBN-13 978-0-521-81099-9, page 360.
55. Sumelahti ML et al.: Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010.
56. E Kingwell et al.: Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83: 61-66.
57. De Marco, R. et al.: Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, volume 22, number 5, 1999.
58. Hooning MJ et al.: Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2006, 64: 1081–1091.
59. Hristova DR.: Standardized mortality ratio and seasonal fluctuations of mortality in Parkinson's disease. *Folia Med.* 2009. Apr-Jun;51(2):40-5.
60. Ekersten E, Lebhart G.: Mortality from multiple sclerosis in Austria 1970-2001: dynamics, trends and prospects. *European Journal of Neurology* 2004 11: 511-520
61. J.G. Phadke: Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in northeast Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 50: 523-531.
62. Poser, C., Paty, D., Scheinberg, L. et al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocol. *Ann. Neurol.* 1983, 13, 227-231
63. Goodin D. S., Ebers G. C. et al.: Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b study. *BMJ Open* 2012;2:e001972.
64. Walter J. Hader.: Disability and Survival of Multiple Sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Can. J. Neurol* 2010;37: 28-35.
65. Molnár Tamás, M Barna Katalin: Demográfiai jellemzők Magyarországon és az Európai Unióban, különös tekintettel a daganatos megbetegedések okozta halálózásra. *Statisztikai Szemle*, 90. évfolyam 6. szám.
66. H Brønnum-Hansen, E Stenager, E Nylev Stenager, N Koch-Henriksen: Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1457–1459.
67. Kép forrása: http://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_sclerosis#Clinical_courses

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet nyilvánítani témavezetőmnek **Dr. Bencsik Krisztina** tanárnőnek, hogy lehetővé tette a kutatásban való részvételemet és szakmai tanácsaival irányította ezen munka létrejöttét.

Továbbá szeretném köszönetemet kifejezeni **Prof. Dr. Vécsei Lászlónak**, az SZTE-ÁOK Neurológiai Klinika tanszékvezető egyetemi tanárának, hogy lehetővé tette a munka kivitelezését.

Köszönetet mondok az SZTE-ÁOK Neurológia Klinika Sclerosis Multiplex munkacsoport minden tagjának, **Dr. Füvesi Juditnak, Dr. Fricska-Nagy Zsanettnek, Dr. Kincses Zsigmond Tamásnak, Dr. Zsiros Viktóriának, Dr. Huszka Hajnalkának, Dr. Karácsony Máriának és Langane Évának** a rengeteg segítségükért.

Köszönetet nyilvánítok **Dr. Lencsés Gyulának** az SZTE-BTK Szociológia Tanszék munkatársának a statisztikai kiértékelésben nyújtott hatalmas segítségéért.

Végül köszönetemet szeretném kifejezni **minden egyes sclerosis multiplexes betegünk és hozzátartozóik részére**, akik hozzájárultak adataik felhasználáshoz és így lehetővé tették e dolgozat megvalósulását.

Nyilatkozat

Alulírott Sandi Dániel, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának hallgatója ezennel büntetőjogi felelősségem tudatában kijelentem és aláírásommal igazolom, hogy a **Sclerosis Multiplexes betegek halálokának vizsgálata az SZTE Neurológia Klinikán 1993-2013 között** című szakdolgozatom **saját, önálló munkám**; az abban hivatkozott nyomtatott és elektronikus szakirodalom felhasználása a szerzői jogok nemzetközi szabályainak megfelelően készült.

Tudomásul veszem, hogy szakdolgozat esetén plágiumnak számít:

- szó szerinti idézet közlése idézőjel és hivatkozás megjelölése nélkül;
- tartalmi idézet hivatkozás megjelölése nélkül;
- más publikált gondolatainak saját gondolatként való feltüntetése.

Alulírott kijelentem, hogy a plágium fogalmát megismertem, és tudomásul veszem, hogy plágium esetén szakdolgozatom visszautasításra kerül.

Sandi Dániel

Szeged, 2014. január. 20.