

Állapotfelmérés és molekuláris biomarkerek vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Varga Dávid



Pécsi Tudományegyetem
Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József DSc.
Programvezető: Prof. Dr. Janszky József DSc.
Témavezető: Dr. Pál Endre PhD., Med. Habil.

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika

Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés - a dystrophia myotonica	3
1.1.	Epidemiológia, genetikai háttér és klasszifikáció	3
1.2.	Pathomechanizmus	3
1.3.	Klinikai kép	3
1.4.	Hisztopatológia.....	5
1.5.	A diagnosztika és a beteggondozás aktuális kérdései	5
1.6.	A terápia jelene és jövője	5
2.	Az izomérintettség felmérése a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája által gondozott DM1 betegek körében	6
2.1.	Célkítűzések	6
2.2.	Betegek és módszerek	6
2.3.	Eredmények.....	7
2.4.	Megbeszélés	8
2.5.	Következtetések	8
3.	A vizelet titin biomarker szerepének vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában.....	9
3.1.	Bevezetés.....	9
3.2.	Célkítűzések	9
3.3.	Betegek és módszerek	9
3.4.	Eredmények.....	10
3.5.	Megbeszélés	11
3.6.	Következtetések	11
4.	Az iszkémiás stroke rizikófaktorainak vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegpopulációban	12
4.1.	Bevezetés.....	12
4.2.	Célkítűzések	12
4.3.	Betegek és módszerek	13
4.4.	Eredmények.....	13
4.5.	Megbeszélés	14
4.6.	Következtetések	15
5.	Az eredmények összegzése.....	16
6.	Publikációk jegyzéke.....	17
7.	Köszönetnyilvánítás	18

1. Bevezetés - A dystrophia myotonica

1.1. Epidemiológia, genetikai háttér és klasszifikáció

A dystrophia myotonica (DM) egy a leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegségek sorában. Gyakorisága világviszonylatban 5/100000, mely jelentős eltérést mutat az egyes földrajzi területeken.

A betegség hátterében álló genetikai mutáció alapján két altípus különböztethető meg, egyben ez képezi a betegség klasszifikációjának legszélesebb körben elfogadott formáját is. Az 1-es típus (DM1) hátterében a DMPK (dystrophia myotonica protein kinase) génben megjelenő CTG trinukleotid expanzió áll, míg a 2-es típus (DM2) esetén a ZNF-9 (zinc finger protein-9) génben kialakuló CCTG tetranukleotid ismétlődések felelősek a kórképerért. Az 1-es típuson belül a betegség életkori megjelenésének, súlyosságának, a progresszió sebességének függvényében további négy alcsoportot különböztethetünk meg, így kongenitális, gyermekkori, típusos felnőttkori és aszimptomatikus dystrophia myotonicáról beszélhetünk.

1.2. Patomechanizmus

A patomechanizmus alapját, mind az 1-es, mind a 2-es típus esetén az alternatív splicing mechanizmus károsodásának zavara következtében kialakuló, számos különböző mRNS molekulát érintő funkcióvesztés jelenti. A DMPK ill. ZNF-9 génekről átíródó kóros szerkezetű mRNS molekula a sejtmagban reked, ahol különböző, az RNS molekulák érésében kulcsfontosságú szerepet játszó fehérje (ún. RNS kötő fehérjék, mint pl. MBNL fehérjecsalád) kötődik hozzá, intranukleáris fókuszokat képezve. A folyamat eredményeképpen számos olyan mRNS molekula poszttranszkripciós érési folyamata zavart szenved, melyek splicing folyamataiban az intranukleárisan rekedt RNS-kötő fehérjéknek fontos szerepe volna. A károsodott fehérjék között említendő többek között a CLCN-1 (kloridion csatorna), a troponin fehérjék (TNNT1,2,3), az inzulin receptor (IR), valamint a titin (strukturális és funkcionális sarcomer fehérje).

1.3. Klinikai kép

A DM1 esetében a klinikai kép előterében a disztális hangsúlyú, lassú, de folyamatos progressziót mutató izomatófia és parézis, valamint az általában súlyos formában megjelenő grip myotonia és az ezekhez társuló, a betegeknek jellegzetes megjelenést kölcsönző facies myopathica áll. Az izomérítettség progressziója a bulbáris izmokat is idővel eléri, nyelés- és beszédzavart idézve elő. A következményes malnutríció és kalóriahiány a tünetek súlyosbodásához vezet, az aspiráció veszélye pedig tovább növeli a légzőizmok érintettsége miatt amúgy is fennálló légzési elégtelenség veszélyét, előrehaladott állapotú betegekben.

A kórkép talán legjellegzetesebb tünete a myotonia, mely az izmok ellazításának nehezítettségét jelenti, a beteg a kezében fogott tárgyat nem tudja elengedni. Hátterében a CLCN-1 mRNS splicing zavarát feltételezik. A betegek életminőségét legnagyobb mértékben befolyásoló tünetek közé sorolható.

Az izomtünetekhez a betegség multiszisztémás érintettségének következtében egyéb eltérések társulnak, melyeket extramuszkuláris manifesztációkként szokás említeni.

Ezek közül kiemelendő a szív ingervezető rendszerének károsodása, melynek következtében nagy arányban alakul ki a betegek körében szupraventrikuláris ritmuszavar, azon belül is nem kis számban pitvarfibrilláció ill. pitvari flutter. Említést érdemel, hogy a szív vizsgálatát célzó tanulmányok közleményei alapján annak ellenére, hogy számottevő ezen

ritmuszavarok előfordulása a betegpopulációban, az alapesetben ezek kiindulási alapját képező myocardium károsodás (isztkémiás, gyulladással, stb) nem érhető tetten.

Szintén gyakran fordul elő a szénhidrát anyagcsere zavara, amely elsősorban károsodott glükóz tolerancia (IGT), vagy 2-es típusú diabétesz mellitusz formájában jelenik meg. Magyarozatát az inzulin receptor mRNS molekuláját érintő splicing zavar szolgáltatja. A szénhidrát anyagcsere monitorozására alkalmas a HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment - Inzulin Resistance), mely több tanulmányban is magasabbnak bizonyult a betegcsoportban az egészséges kontroll személyek csoportjához képest.

Gyakorta jelenik meg a betegeknel cataracta, mely sok esetben már igen fiatal korban (3-4. évtized) kialakul és nem egy esetben kétoldali, korán operációt igényel.

Ugyancsak számottevő a zsíryanagcsere érintettsége is. Ez első sorban hipertrigliceridémiát, kisebb arányban LDL-hiperkoleszterinémiát jelent, összességében aterogén jellegű lipid anyagcsere-zavar képét mutatja. Kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert.

Jellemző továbbá a légzőizmok érintettsége miatt a restriktív jellegű pulmonális funkciózavar is, mely a statikus légzési paraméterek progresszív csökkenését eredményezi és esetenként oxigénszupportáció, valamint NIV (non invasive ventilation) bevezetését teszi szükségessé. A rendelkezésre álló tanulmányok eredményei alapján az időben alkalmazott NIV segíthet a betegség e területen zajló progressziójának lassításában és a mortalitás csökkentésében.

A betegek nagy többségében alvászavar is megjelenik, mint általánosságban a neuromuszkuláris betegségekben. DM1-ben a leggyakoribb alvászavarok az alvászfüggő légzészavar (SDB), a hiperszomnia és a nyugtalan láb szindróma. Ugyancsak jelentős számban van jelen obstruktív alvási apnoé szindróma (OSAS) is.

Ma már tudjuk, hogy a központi idegrendszer sem marad érintetlen a dystrophia myotonicában. A legtöbb tanulmány diffúz, nem specifikus fehérállományi léziókat említ, melyek klinikai jelentősége egyelőre nem ismert, úgy ahogy kialakulásuknak pontos mechanizmusa sem. A betegek jelentős részében - különösen a gyermekkori ill. serdülőkori formáknál - megjelenik kognitív deficit, súlyos esetben mentális retardáció. A károsodás, neuropszichológiai tesztek eredményei alapján, az esetek többségében számos kognitív domént érint egyidejűleg, súlyossága meglehetősen nagyfokú individualitást mutat.

Bár kevesebb szó esik róla, de említenünk kell a belső elválasztású mirigyek funkcionális zavarát is, mely leginkább a mellékvesekérget, a heréket, valamint a pajzsmirigyet érinti, de igazolták a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely működési zavarát is. A hormonális zavarok jellemző megjelenésének tartják a korai frontális kopaszodást, valamint az abdominális típusú elhízást.

Bizonyos malignus betegségek előfordulását gyakoribbnak találták a DM1 betegpopulációban. Ezek közt említenők első helyen a bőr karcinomatózus elváltozásai, ezt követik a tüdő malignus folyamatai. Több tanulmányban említésre kerülnek még a pajzsmirigy, az endometrium, a vastagbél és a here rosszindulatú folyamatai is.

A DM2 altípus esetén, az 1-es típushoz hasonlóan, a kiterjedt alternatív splicing zavar áll a multiszisztémás tünetek háttérében. Alapvető különbség, hogy az atrófia és parézis döntően proximális jellegű, az izomtűnetek enyhébbek, mint a DM1 esetén, kevésbé jellemző a myotonia kialakulása. A multiszisztémás érintettség hasonló, mint DM1 esetén, de e tekintetben is jellemző, hogy az eltérések általában kevésbé súlyosak.

1.4. Hisztopatológia

Bár a DM1-re jellemző karakterisztikus szövettani kép sok esetben önmagában is elegendő lenne a diagnózis felállításához, napjainkban a DM diagnosztikájában az izombiopszia szerepe csökkent a korábbi, genetikai tesztek széles körű elérhetőségét megelőző időszakhoz képest. A hisztológiai leletre jellemző, hogy nagy variabilitást mutat az izomrostok átmérője, mely néhány mikrométertől 100 mikrométerig változhat. Vezető eltérés az izomrost atrofia, az atrofias rostok között zsír és kötőszövet felszaporodásával. A DM1 esetén az I-es, DM2 esetén a II-es típusú izomrostok atrofija dominál. A patológiai kép másik jellemző vonása, hogy a magok nagy számban centralizáltak (akár a magok 50%-a, szemben az egészséges izomban látható 3% alatti értékkel). A szövettani képet a regenerálódó, bazofil festődésű rostok, a hasadt rostok, valamint a fibrosis és a zsírdepozíció együttes jelenléte teszik változatossá. A DM1 és DM2 szövettani megjelenése meglehetősen hasonló, a legfontosabb különbségek, az I-es vagy II-es rostok értinttségének dominanciája, a DM2-ben megjelenő anguláris típusú rostok jelenléte vagy hiánya. A hisztológiai képre, akár csak a klinikumra meglehetősen lassú progresszió jellemző.

1.5. A diagnosztika és beteggondozás kérdései

A diagnosztika alapja a genetikai vizsgálat. Napjainkban a betegek gondozása kapcsán alapvető problémát jelent, hogy nincs egy közös, mindenki által elfogadott standardizált vizsgálati protokoll a páciensek állapotfelmérésére és követésére. Ennek jelentőségét hangsúlyozza a korábbi fejezetekben jellemzett multiszisztémás érintettség, mely számos, egyébként jól kezelhető társbetegség időben történő felismerését és kezelését teszi szükségessé a betegek életminőségének optimális megőrzése érdekében. Egyelőre törzskönyvezett oki terápia nem áll rendelkezésünkre, azonban számos új gyógyszer (nagyreszt génterápiás eszközök) állnak fejlesztés alatt, biztató eredményekkel. A terápiás lehetőségek palettájának várható bővülése sürgeti olyan biomarkerek megtalálását, melyek alkalmasak a betegség súlyosságának objektív mérésére és a terápia hatékonyságának megbízható monitorozására.

1.6. A terápia jelene és jövője

A betegség kezelésére irányuló terápiás módszerek fejlesztése során a gyógyszeres kezelés targetjeit jelentik a betegség patomechanizmusa szempontjából kulcsfontosságú lépések, így alapvetően a következő csoportokról beszélhetünk a fejlesztés alatt lévő terápiás törekvéseket illetően: (1) a repeat instabilitás mérséklése; (2) az abnormális szerkezetű mRNS molekulák degradációjának elősegítése; (3) a splicing regulátor fehérjék aggregációjának szuppressziója; (4) az abnormális splicing mechanizmus korrekciója; (5) az alternatív splicing mechanizmusokért felelős faktorok modulációja.

A gyógyszerfejlesztés egyik fő vonalát képviselik az ASO (antisense oligonucleotid) molekulák, melyek rövid, szintetikus, módosított szerkezetű nukleinsavak. Terápiás felhasználásuk lehetősége felmerült számos betegség kapcsán, neurodegeneratív betegségekben, malignus kórképekben, és többek között dystrophia myotonicában is. Egy másik lehetséges terápiás iránynak tűnik az alternatív splicing mechanizmusban kulcsfontosságú fehérjék, első sorban az MBNL1 fehérje modulálása, annak alapján, hogy a dystrophia motonicában ismertén alapvető szerepe van az MBNL1 szekvesztrációjának a többszörös splicing zavar kialakulásában (multiple mis-splicing events), azonban egérmodellben vizsgálva, az MBNL1 fehérje overexpressziója sem hozott javulást az izmok patológiai eltéréseit illetően.

2. Az izomérzékenység felmérése a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája által gondozott DM1 betegek körében

2.1. Célkitűzések

Vizsgálataink célja a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján gondozott, genetikai teszttel verifikált dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő páciensek esetén a betegség izomrendszeri érintettségének, valamint ezzel szoros összefüggésben a betegek motoros teljesítményének felmérése volt.

2.2. Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban 31 beteg vett részt. Mindegyik beteg esetében genetikai vizsgálat igazolta a dystrophia myotonica 1-es típusát. A férfiak és nők aránya a vizsgálatban 11:20, átlag életkoruk $43,2 \pm 14,1$ év volt. Az átlagos betegségtartam $15,8 \pm 12,2$ év volt.

A beválogatási kritériumot a betegség tekintetében pozitív genetikai teszt jelentette. Kizárási kritériumot képeztek a tesztek standard kivitelezésével interferáló súlyos fokú mozgáskorlátozottság, a terhelhetőséget csökkentő súlyos fokú kardiopulmonális megbetegedés, a terhesség, a korábbi, más neurológiai megbetegedésből származó maradványtünet, mely a tesztek eredményét befolyásolhatja. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt. A nem és kor szerint egyeztetett kontroll csoportot önkéntes jelentkezés alapján a PTE Neurológiai Klinika munkatársai közül választottuk ki, akik neurológiai betegségben nem szenvedtek, neurológiai kórral nem rendelkeztek, egyéb, az izomrendszert érintő, vagy terhelhetőségüket csökkentő betegség a kórtörténetükben nem szerepelt.

Felvételre került a standard neurológiai vizsgálatban is használt MRC (Medical Research Council) skála, mely 0-5 pont között pontozza az izomerőt, ahol az 5 a rezisztenciával szemben is megtartott, fiziológiás izomerőt, míg a 0 az izomkontrakció teljes hiányát jelenti. A hagyományos MRC skála felvételét követően a finomabb különbségek könnyebb megjeleníthetősége érdekében az eredményeket egy 10 fokozatú skálára konvertáltuk át, majd a statisztikai analízis során ezt a módosított skálát alkalmaztuk. A felső végtagi disztális izomerő pontos mérésére dinamometria elvén működő mérőeszközt használtunk, a szorítóerőt kg-ban határoztuk meg. A tesztet mindkét kézen elvégeztük, kezenként 3-3 mérést alkalmazva, ezek eredményét átlagoltuk minden páciens esetén.

A terhelhetőség vizsgálatára a 6 perces járástesztet (6MWT: 6 minutes walk test) alkalmaztuk. A teszt elvégzése előtt nyugalomban a betegek vitális paramétereit (vérnyomás, pulzus, oxigén-szaturáció) rögzítettük, valamint nyugalmi EKG regisztrátumot készítettünk. A megtett távolság mérésére 25 m hosszú, a végein bolyákkal jelölt, egyenes felszínű járófelületet alkalmaztunk, minden 25 m-es szakasz megtételét regisztráltuk. Az időt stopperóra segítségével mértük. Annak leletével, vagy ha a beteg a tesztet folytatni nem tudta a beteget megállítottuk, a távolságot a legutóbb megkerült bolya és a páciens befejező pozíciója között méterben meghatároztuk. Végül a mért távokat összeadtuk, így megkapva a 6 perc alatt méterben megtett távolságot. A teszt végeztével, majd azt követően 30 perccel a betegek vitális paramétereit ismét rögzítettük.

A finommotorikai teljesítményt a standard 9 lyukú teszttel (NHPT) mértük, melynek során a betegnek egy erre kialakított felületen 9 pálcikát kell behelyezni az erre a célra kialakított 9 lyukba, egyesével, kizárólag az egyik kezét használva. Ezt követően, miután mind a 9 pálcát behelyezte a lyukakba, a pálcákat egyesével, szintén csak az egyik kéz használatával, el is kell a lyukakból távolítani. A teszthez szükséges időt stopperóra segítségével mértük (a

pálcák lyukakba történő behelyezésének megkezdésétől, az utolsó pálca eltávolításáig. A tesztet a betegek mindkét kézzel elvégezték.

A myotonia vizsgálatához, a nemzetközi irodalomban is elfogadott relaxációs tesztek alkalmaztak: ökölbe szorított kéz kinyitása és ismételt ökölbe szorítása tízszer, nyelv kiöltése és visszahúzása tízszer, valamint a szem becsukása és kinyitása tízszer. A tesztek során az időt szintén stopperóra segítségével mértük. A teszt alanyait arra kértük, hogy a feladatokat a stopper indítástól kezdve folyamatosan végezzék, addig amíg azt 10-szer nem teljesítik. A feladat utolsó, tizedik elemének teljesítése után a stopper órát megállítottuk és a teszt elvégzéséhez szükséges időt feljegyeztük. A tízszeri ökölnyitás- és zárás tesztet a betegek mindkét kézzel, külön-külön elvégezték.

A betegség súlyosságának meghatározására a MIRS skálát alkalmaztuk. Ennek pontozása a standard neurológiai vizsgálat során, az izmok vizsgálatának eredményére épült, a pontozáshoz skála standard pontozási rendszerét használva. Ez alapján az izomérítettség súlyosságát grade1-grade 5 csoportokba soroltuk.

2.3 Eredmények

Az MMT eredményei alapján mind a felső, mind az alsó végtag esetében a disztális izomcsoportok érintettsége súlyosabb. A felső végtagon az ujj abdukció ($5,5\pm 1,52$) és addukció ($5,5\pm 1,54$), az alsó végtagon pedig a dorzálflexió ($6,7\pm 2,54$) és a plantarflexió ($7,1\pm 2,36$) a leginkább érintett. Emellett azt is láthatjuk, hogy a tíz fokozatú skálán a proximális izmok (váll és csípő) esetén a kapott értékek nyolc vagy a feletti, ami azt is jelenti, hogy számottevő parézis ezekben az izomcsoportokban nincs. Kiemelendő még a nyaki flexorok gyengesége, mely súlyosságát tekintve a proximális és a disztális izomzat között helyezkedik el ($8,0\pm 2,0$). Összességében mind proximális, mind disztális izomérítettség látható, összhangban azzal, hogy a betegeink betegségtartama hosszú, így már több izomcsoport érintettsége tetten érhető.

A MIRS skála alapján a betegeink közül csak kevesen tartoztak a Grade1 kategóriába (6%), a legtöbben a kifejezett disztális izomérítettséget tükröző Grade 2 (26%), valamint közepes súlyosságú klinikai képet mutató Grade 3 (26%) csoportba voltak sorolhatók. A MIRS eredménye összhangban áll az MMT tesztek eredményével, hiszen a Grade 3 besorolás feltétele a proximális izmok érintettsége. Megfeleltethetően a relatíve hosszú betegségtartamnak, ami a betegpopulációt jellemzi, a betegek közel fele (42%) a súlyos klinikai képet mutató Grade 4 (19%), valamint Grade 5 (23%) csoportba tartoznak.

Tekintve, hogy az irodalmi adatokkal egybehangzóan az általunk elvégzett MMT is a disztális izmok súlyosabb érintettségét mutatta, ezeknek a dinamometriai mérését is elvégeztük egy erre kvalifikált mérőeszköz (szorítóerő mérő) segítségével. A szorítóerőt kg-ban határoztuk meg. Mindegyik betegünk jobbkezes volt. A betegpopulációban a szubdomináns bal kéz átlaga $10,4\pm 6,16$ kg, míg a domináns jobb kéz szorítóerejének átlaga $10,8\pm 6,07$ kg volt. Mindkettő jelentősen alacsonyabb az egészséges populáció átlagértékeinél, ahol nők esetében 25-30 kg, férfiak esetén 35-40 kg szorítóerő mérhető általában. A domináns és szubdomináns oldal között érdemi különbség nem mutatkozott.

A 6MWT során nők esetében $336,1\pm 165$ m, míg a férfiaknál $360,3\pm 185,7$ m átlagértéket kaptunk. Mindkettő jelentősen alulmarad a egészséges populáció irodalmi átlagértékeihez képest. A nemek közötti különbség hasonló mértékű, mint a referenciaként idézett, egészséges személyeken végzett felmérés során tapasztalható volt.

A myotonia vizsgálatára alkalmazott relaxációs tesztek során a kéz ökölbe szorítása és elengedése esetén látható a leghosszabb idő, összhangban azzal a ténnyel, hogy a myotonia által leginkább érintett izomcsoportok közé tartoznak a kéz izmai is. A 10 nyelvöltés során $10,4\pm 3,4$ s, a 10 ökölnyitásnál $15,4\pm 11,2$ s, míg a 10 szemnyitás vizsgálatával $11,2\pm 3,7$ s értékeket kaptunk. A nemek között különbség nem mutatkozott.

A kis kézizmok finom motorikájának vizsgálata céljából végzett NHPT (Nine Hole Peg Test) teszt során a standard értékekhez képest jelentősen magasabb értéket mértünk mindkét nem ill. mind a domináns, mind a szubdomináns kéz esetén. A szubdomináns és domináns kéz között számottevő különbséget nem találtunk.

Az adatokat férfi és női nemre bontva látható, hogy érdemi különbség a domináns és a szubdomináns oldal között nemek szerint vizsgálva sincs. Megfigyelhető azonban, hogy az oldalkülönbség a nőknél egyáltalán nincs jelen, míg a férfiak a szubdomináns kézzel rosszabbul teljesítenek. A férfiak mindkét kézzel általában rosszabbul teljesítettek.

2.4. Megbeszélés

Vizsgálati eredményeink a nemzetközi irodalmi adatokkal összehangban a disztális izomcsoportok érintettségének dominanciáját mutatták, mind a felső, mind az alsó végtag esetén. A disztális izomzat érintettsége súlyosabbnak bizonyult a felső végtagon, mint az alsó végtagi izmok esetén. A szorítóerő mérése során mind a domináns, mind a szubdomináns végtag esetén a betegek jóval a normál érték alatt teljesítettek. A két oldal között számottevő különbség nem volt látható, a betegek - férfiak és nők egyaránt - a jobb kézzel némileg nagyobb szorítóerőt produkáltak. Ehhez hozzá kell tennünk, hogy minden betegünk jobb kezes volt, azaz a látható különbség fiziológiásnak tekinthető, hiszen minden ember esetén a domináns kéz szorítóereje némileg nagyobb.

A relaxációs tesztek során a kis kézizmok myotoniája bizonyult a legsúlyosabbnak, a tízszeri ökölbezárás-nyitás teszt eredményei a legrosszabbak, mind a férfiak, mind a nők esetében. Mindemellett kevésbé súlyos mértékben de a szemnyitás-zárás, valamint a nyelvkiöltés tesztjei során is jól látható volt a myotonia hatása a betegek nagy részénél.

Az NHT teszt esetén mind a férfi, mind a női páciensek körében jelentősen rosszabb eredmények voltak láthatók, mint a felnőtt normál értékek. A férfiak, a domináns ill. szubdomináns oldal tekintetében is rosszabbul teljesítettek, mint a nők. A jobb és bal oldal között érdemi különbség nem mutatkozott egyik nem esetében sem.

A 6MWT során a betegcsoport férfi és női tagjai egyaránt az elvárt átlagos érték alatt teljesítettek. A teszt előtt és után végzett paraméterek nem utaltak a kardiopulmonális rendszer nagy fokú megterheltségére, így feltételezhetjük, hogy a látott, az átlagnál jóval alacsonyabb érték a betegség izomrendszeri manifesztációjának következménye lehet.

2.5. Következtetések

Az elvégzett tesztek a nemzetközi irodalomban megjelent közlemények alapján várt eredményt hozták. Alkalmaskak lehetnek a DM betegpopuláció standard, rendszeres állapotfelmérésére. Előnyük, hogy eszközigényük és költségük alacsony, nem igényelnek speciális centrumot. További előny, hogy a protokollok egységes betartásával az eredmények standardizálhatók, kontroll vizsgálatok esetén is jól követhetők. Hátrányuk, hogy a tesztek többségét az izombetegségen kívül számos más kórkép is befolyásolja, így ezeket mindig tisztáznunk kell, fennállásuk esetén a kapott értékek óvatosan értékelendők.

3. A vizelet titin biomarker szerepének vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában

3.1. Bevezetés

A titin az emberi szervezet egyik legnagyobb fehérjéje, melyet a TTN gén kódol. Molekulasúlya 4200 KDa, a hossza elérheti akár az 1 mikrométert is. Szerkezete rendkívül bonyolult, több tízezer aminosavat tartalmaz. Szerepe van az izomrostok közötti stabil kapcsolat kialakításában, az izom kontraktilitásának szabályozásában, az izom elaszticitásának biztosításában.

A TTN gén mutációi ritka, dominánsan öröklődő distalis miopátiát (tibial muscular dystrophy) okoznak, bizonyos variánsai nagy számban azonosíthatók a dilatatív kardiomiopátia genetikailag meghatározott eseteiben. A közelmúltban a vizelet titin fragmentumai az izombetegségek új biomarkereként kerültek látóterbe mind az izomdisztrófiák, mind a kardiomiopátiák terén. Korábbi tanulmányokból úgy tűnik, izomdisztrófiákban a vizeletben mért titin koncentráció szignifikánsan magasabb az egészséges populációval összevetve, más adatok azt sugallják, hogy a klinikai kép súlyosságával is összefüggésbe hozható. Ugyancsak magasabb koncentrációt észleltek motoneuron betegségben szenvedő páciensek vizeletében, ill. jelentős fizikai megterhelés után egészséges személyek esetén is.

3.2. Célkitűzések

A DM esetén nem áll rendelkezésünkre a klinikumban jól használható, a betegség aktivitását ill. súlyosságát mutató biomarker, hasonlóan a többi neuromuszkuláris kórképhez. Az általában használt CK értéket számos egyéb, a betegségtől független faktor befolyásolhatja, valamint lassú progressziót mutató, krónikus izombetegségről lévén szó, bizonyos idő elteltével magas CK szint már nem mérhető, nem informatív.

Vizsgálatunk céljaként a betegség súlyosságát tükröző, laboratóriumi módszerrel kvantifikálható biomarker meghatározását tűztük ki a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek körében.

3.3. Betegek és módszerek

A regionális etikai bizottság által jóváhagyott vizsgálatba 29, dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő beteget vontunk be. A férfiak / nők aránya 10/19, a betegek átlagéletkora $44,36 \pm 14,24$ év volt. A betegek többsége hosszú betegségtartammal volt jellemezhető, az átlagos betegségtartam $18,1 \pm 13,9$ év volt.

A vizsgálatra érkező betegektől a megérkezést követően éhomi vérvétel során nyertünk vér- és vizelet mintát. A vizeletet a betegek és a kontroll alanyok 12 órán át (19 órától reggel 7 óráig) száraz és sötét helyiségben tárolták. A vérmintából rutin laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (elektrolitok, máj-, vesefunkció, pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH), kreatinin-kináz (CK)), a gyűjtött vizeletből pedig a vizelet kreatinin került meghatározásra. További vizeletmintát lefagyasztottunk és $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a mérésig. Az összes minta begyűjtését követően a vizelet titin N-terminális fragmenst (UNT) kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kittel határoztuk meg a gyártó utasításai szerint (Immuno-Biological Laboratories, Japán). A titin koncentrációt a vizelet kreatinin (Cr) koncentrációjához képest normalizáltuk, ami pmol/mgCr arányt eredményezett.

További klinikai paramétereket is gyűjtöttünk. Mind a proximális, mind a disztális izmok erejét manuális izomteszttel (MMT) mértük, és a betegek muszkuláris tüneteit a Muscle Research Council (MRC) skálán értékeltük. A szorítóerőt a jobb objektivitás érdekében (tekintve, hogy az MRC skálán ez megfelelően nem értékelhető) kereskedelmi dinamométerrel (Kern und Sons) mértük. A DM1-aktiv kérdőívet használtuk a betegség életminőségre és a betegek napi rutinjára gyakorolt hatásának becslésére. Ez egy 20 tételes skála, ahol az alacsonyabb pontszám súlyosabb állapotot jelent. A lehetséges válaszok az egyes tételekre a következők: 0: lehetetlen végrehajtani, 1: nehéz elvégezni, 2: könnyen elvégezhető a tevékenység. A Muscle Impairment Rating Scale (MIRS) segítségével a betegek az izomérítettség súlyosságának megfelelő pontszámot kaptak. A skála felépítéséről és alkalmazásáról korábban írtam bővebben. A MIRS egy 5 fokozatú skála, mely lényegében bizonyos fokig modellezni képes ezt a fajta progressziót. 1-es fokozatról (grade 1) beszélünk, ha nem tapasztalható izomérítettségéből fakadó tünet. Grade 2-höz az arcizmok, nyakizmok gyengesége mellett a korán érintett ujj flexorok gyengesége tartozik. Amennyiben a disztális végtagi izmok, illetve a proximális izmok közül a könyök extenzorok is érintettek, akkor beszélhetünk grade 3-ról. Grade 4, amikor a proximális izmok enyhe-közepes mértékű gyengesége megjelenik. Grade 5 esetében már a proximális izmok is súlyosan érintettek, legfeljebb 3/5-ös izomerővel jellemezhetőek. A fokozatokat kézi izomerő mérés (MMT) alapján határozzuk meg, a grádus felállításával pedig a betegség stádiumáról kapunk információt.

Mivel a Titin/Cr arány nem volt normális eloszlású, Mann-Whitney U-tesztet végeztünk. Az hatás nagyságának mérésére Vargha és Delaney A teszt került kiszámításra. A korrelációt a Kendall-féle τ korrelációs együtthatók kiszámításával határoztuk meg. Az erős vagy nagyon erős korrelációt 0,70–1,00, a mérsékeltet 0,40–0,69, a gyengét 0,10–0,39 együtthatókkal definiáltuk. $P = 0,05$ szignifikancia szintet választottunk, az alatta lévő p értékeket szignifikánsnak tekintettük. A Kendall-féle τ korrelációs együtthatókat a vizelet Titin/Cr aránya és a következő mérések közötti összefüggések tesztelésére számítottuk ki: MIRS skála pontszám, életkor a mérés időpontjában, betegségtartam, jobb és bal kéz szorítóereje, DM1-aktív pontszám, valamint a CK érték. A számított p -értékeket többszörös összehasonlításra Holm-Bonferroni korrekcióval korrigáltuk.

3.4. Eredmények

A MIRS skála alapján betegeink közepesen előrehaladott stádiumban (MIRS 2-4 között) voltak. Az életminőséget pontozó DM1-aktív kérdőív mérsékelt funkcionális károsodásra utalt (DM-aktivitás 16-40 között a 40-ből).

A vizelet Titin/Cr aránya szignifikánsan magasabb volt a DM1 betegcsoport mintáiban a kontroll személyek értékeihez képest (median \pm MAD: beteg: 39.313 \pm 26.546 pmol/mgCr és kontroll: 6.768 \pm 5.245 pmol/mgCr, $p < 0,0001$). Vargha és Delaney A értéke $A = 0,011$, ami nagy különbséget jelez a kontroll és a betegcsoport között. A mérés szenzitivitása és specificitása 12,267 pmol/mgCr határértéknél 0,966 és 0,967 volt, $AUC = 0,989$.

A fentieket követően további adatelemzést végeztünk. A betegcsoporton belül a pácienseket a MIRS skálán elért pontjaik szerint csoportokba osztottuk Grade 1- Grade 5 súlyosság szerint. Grade 1 csoportba sorolható beteg jelen vizsgálat alkalmával a betegcsoportban nem volt. A vizelet Titin/Cr aránya szignifikáns különbséget mutatott a betegcsoport MIRS skála szerinti alcsoportjai között ($r = 0,503$; $p = 0,038$). A súlyosabb betegség magasabb vizelet Titin / Cr hányadossal társult.

A Titin/Cr hányados értékét különböző egyéb klinikai paraméterekkel is összevetettük. Szignifikáns pozitív korreláció kizárólag a Titin/Cr hányados és a MIRS értékei között mutatkozott, egyéb paraméterek tekintetében korrelációt igazolni nem tudtunk.

3.5. Megbeszélés

Jelentős számban folynak kutatások biomarkerek azonosításának céljából a neuromuszkuláris betegségek terén. Ennek jelentőségét hangsúlyozza, hogy egyre több kórkép - pl. a DM - esetén napjainkban számos terápiás lehetőség van kísérleti fázisban, így feltételezhetjük, hogy a jövőben lehetőségünk lesz a betegek kezelésére is. Ennek okán különös fontossággal bír, hogy gondozott pácienseink állapotát, betegségük súlyosságát, aktivitását és a progresszió mértékét kellő mértékben monitorozni tudjuk.

Vizsgálatunkban a fentieknek megfelelő biomarker azonosítására tettünk kísérletet. Választásunk a titin molekulára esett, melyet a vizeletben mértünk, a közelmúltban publikált vizsgálatokban látottakhoz hasonlóan standardizálva Titin/Cr hányadosként.

Eredményeink összhangban állnak a nemzetközi irodalomban található adatokkal, ahol megállapították, hogy izombetegeknél a Titin/Cr érték magasabb egészséges személyekkel összehasonlítva. Igazolni tudtuk, hogy a DM1 beteg populációban szignifikánsan magasabb Titin/Cr hányados mérhető, mint az egészséges kontroll személyekben. Az is látható, hogy a Titin/Cr hányados szignifikáns pozitív korrelációt mutat a MIRS skála által reprezentált betegsúlyossággal, azaz a magasabb MIRS érték (súlyosabb betegség), magasabb Titin/Cr hányadossal társul. Ugyanakkor a Titin/Cr hányados és a szérum CK értéke közötti korreláció hiánya megerősítheti azon korábbi megjegyzésünket, miszerint a CK a klinikai képpel nem korrelál, a kórkép súlyosságának és progressziójának megítélésére alkalmatlan.

Vizsgálatunk eredményei kapcsán meg kell említenünk néhány tényező korlátozó mivoltát. Ez egy keresztmetszeti vizsgálat volt alacsony számú beteggel. Ezen eredmények alapján a vizeletben mérhető titin biomarker szerepét a betegség aktivitásának és progressziójának tekintetében megítélni nem tudjuk. Longitudinális nyomon követés szükséges annak vizsgálatához, hogyan változik a vizelet Titin/Cr hányados értéke a DM1 korai és előrehaladott szakaszaiban. Ugyancsak további tanulmányok szükségesek, nagy számú, korcsoportonként vizsgált betegpopuláció bevonásával, annak tisztázása érdekében, hogy a fiziológiás szarkopénia milyen mértékben befolyásolja a vizsgálati eredményeket.

3.6. Következtetések

Eredményeink alapján a titin, mint biomarker molekula, alkalmasnak tűnik a DM 1-es típusában a betegség súlyosságának megítélésére. Ugyanakkor számos tényező (életkor, az izmok fokozott igénybevétele, pl edzés, trauma, stb.) befolyásolja az értékét, ezen faktorok pontos hatása további vizsgálatok tárgyát képezi. Ugyancsak további, hosszmetzeti vizsgálatokra van szükség annak megítélésére, hogy a betegség progressziójának, aktivitásának monitorozásában a titin használhatóságát felmérjük. Munkacsoportunkban jelenleg is zajlanak ezen vizsgálatok.

4. Az iszkémiás stroke rizikófaktorainak vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegpopulációban

4.1. Bevezetés

A stroke világszerte a vezető okok között szerepel a rokkantság és a munkaképtelenség tekintetében. Alapvetően két formáját különböztetjük meg, úgy mint iszkémiás és vérzéses stroke. Az iszkémiás stroke képezi az esetek megközelítőleg 85 százalékát, míg a vérzéses stroke ennél jóval ritkább, mindössze az összes stroke eset körülbelül 15 százaléka. A betegség hátterében számtalan rizikófaktor áll. Az iszkémiás stroke főbb kockázati tényezői között említendő a hipertónia, a 2-es típusú diabétesz mellitusz, az obezitás, az atero- és arterioloszklerózis, valamint a különböző, a rögzépződés fokozódásával járó alvadási zavarok. A vérzéses stroke legfontosabb rizikófaktoraként a (kezeletlen) magasvérnyomás-betegséget tartjuk számon. Az iszkémiás stroke etiológiája 6 csoportba sorolható: (1) kardiogén embolizáció, (2) nagyereket érintő ateroszklerózis, (3) arterioloszklerózis, (4) immunológia eredet, (5) öröklött, fokozott rögzépződéssel járó véralvadási zavarok és (6) kriptogén stroke.

A dystrophia myotonica 1-es típusú betegpopulációban szinte az összes iszkémiás stroke kialakulása tekintetében kockázati tényezőnek számító faktor fellelhető, hiszen a betegek körében rendkívül gyakori a szupraventrikuláris ritmuszavar, a diszlipidémia és a diabétesz mellitusz 2-es típusa egyaránt. Biller és munkatársai az Egyesült Királyságban 131, gondozott neuromuszkuláris beteg (52 Duchenne-izomdisztrófia, 61 dystrophia myotonica, 14 Becker-izomdisztrófia, 4 Friedreich-ataxia) esetében vizsgálták az agyi infarktus kialakulásának kockázatát. 3 beteg esetében pitvarfibrillációt azonosítottak, 2 betegnél pedig definitív agyi infarktust írtak le (1 dystrophia myotonica, 1 Friedreich-ataxia). Mindkét, stroke-t szenvedett beteg esetében szupraventrikuláris ritmuszavar volt kimutatható. A Wahbi és munkatársai által közölt eredmények alapján pitvari flutter 8,5% eséllyel fordult elő a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegekben, míg az iszkémiás stroke előfordulása ugyanezen populációban 3,3%-ra tehető. Egy másik, Yoshida és munkacsoportja által 2018-ban közzétett vizsgálatban 108, a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegből 72 páciens esetén koponya MRI vizsgálatot végeztek, mely 4 esetben igazolt iszkémiás léziót. Egy esetben lakunáris infarktus, 1 esetben kardiogén embolizáció, 2 esetben pedig ismeretlen etiológia állt a háttérben. 3 beteg esetében már a rutin elektrokardiográfia, további két esetben pedig a 24 órás Holter-EKG-vizsgálat igazolt szupraventrikuláris ritmuszavart, pitvarfibrillációt, illetve pitvari fluttert. 70 beteg esetén a CHA₂DS₂ és CHA₂DS₂-Vasc score kiszámítása során azt találták, hogy a CHA₂DS₂ esetén 13 páciens 1, 10 beteg 2, míg 1 beteg 3 pontot, míg a CHA₂DS₂-Vasc esetén 36 beteg 1, 11 páciens 2, 8 beteg 3 és 1 beteg 4 pontot kapott. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az elszenvedett iszkémiás stroke hátterében a szupraventrikuláris ritmuszavar számottevő rizikófaktor lehet a dystrophia myotonic betegpopulációban.

4.2. Célkitűzések

A betegek életminőségét az esetlegesen bekövetkező cerebrovaszkuláris események jelentősen ronthatják, tovább súlyosbítva a betegségből fakadó mozgáskorlátozottságot. Vizsgálataink során a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek körében mértük fel az iszkémiás stroke rizikófaktorainak jelenlétét.

4.3. Betegek és módszerek

A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika gondozásában álló, genetikai teszttel verifikált dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott betegek körében végeztük el az iszkémiás stroke ismert rizikófaktorainak vizsgálatát. Harmincegy beteg (10 férfi, 21 nő) vizsgálatára került sor.

A betegek körében részletes anamnézis felvételt végeztünk, alkoholfogyasztási ill. dohányzási szokásokat, valamint kórtörténetüket tekintve a magasvérnyomás-betegség és a cukorbetegség meglétét illetően. Valamennyi betegnél meghatároztuk a testsúly és testmagasságot és ezek alapján kiszámítottuk a testtömeg indexet (BMI). EKG vizsgálatra, valamint a kardiológiai kivizsgálás keretében transztorakális szívultrahang vizsgálatra szintén sor került.

Fentieket követően éhomi laborvizsgálatok során a zsíryanycsere vonatkozásában az összkoleszterin, az LDL, HDL koleszterinek ill. a triglicerid, míg a szénhidrát-anyagcsere felmérése érdekében az éhomi vércukorszint mellett a HbA1c, valamint az inzulin plazmakoncentrációja is meghatározásra került. A laboratóriumi vizsgálatok eredményének értékelése során referenciaként a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének referencia értékeit használtuk.

Az érrendszer állapotának felmérése céljából carotis duplex ultrahang vizsgálatot végeztünk mindegyik páciensnél. Ennek során B-módban, mindkét oldali carotis communis esetén, hosszszetszeti képen, az ér dorzális falán, a bifurkációtól proximálisan 1 cm távolságra végeztük el az intima-média vastagság mérését mindkét oldalon, majd az értékek átlagolásával számítottuk ki az átlagos intima-média vastagságot (IMT, intima-media thickness). Referenciaként Simone Nascimento dos Santos és munkatársai által 2019-ben publikált, nagyszámú populáción végzett mérések eredményeit használtuk, melyek értelmében kóros intima vastagságról 1 mm ill. afeletti érték esetén beszélhetünk. Megjegyzendő, hogy hazánkban elfogadott elvek szerint 0,7 mm-es IMT érték felett már kóros intima vastagságról beszélünk.

A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS v. 28. programot használtuk (IBM Co., Armonk, New York). Az statisztikai elemzés során a vizsgált beteg- és egészséges kontroll csoport esetében is leíró statisztikai analízist, valamint az egyes paraméterek közötti kapcsolat vizsgálatára céljából a Pearson-féle korrelációs tesztet végeztük el.

4.4. Eredmények

A betegpopulációt 31 beteg képezte, átlagéletkoruk $43,71 \pm 14,04$ volt. A vizsgálatban 10 férfi (32,3%) és 21 nő (67,7%) vett részt. A betegek esetében a BMI $25,9 \pm 5,3$ átlagértéket adott, ami az átlagosan elfogadott 24,9-es BMI érték feletti tartományba sorolható, betegeink 45,2%-a esett a túlsúlyos kategóriába. A hasi bõrredõ átlagértéke $21,54 \pm 10,41$ mm volt. A betegpopulációt 13 éves átlagos betegségstartam jellemzi.

A 31 betegbõl 11 beteg dohányzott, míg 20 páciens volt nem dohányzó, 11 beteg fogyasztott rendszerességgel kis mennyiségû alkoholt, 20 páciens az alkoholfogyasztást negálta. Négy esetben (12,9%) volt ismert a beteg kórtörténetében 2-es típusú diabétesz mellitusz, mind a négy esetben ennek kezelése per orális antidiabetikummal történt. 1-es típusú, inzulin-dependens diabétesz mellitusz egy beteg kórtörténetében sem volt fellelhetõ. Magasvérnyomás-betegség miatt 5 páciens (16,1%) részesült per orális antihipertenzív kezelésben.

Az EKG vizsgálat során 5 beteg esetében (16,1%) igazolódott szupraventrikuláris szívritmuszavar, 3 esetben pitvarfibrilláció (9,7%), 1 esetben (3,2%) pitvari flutter, valamint

szintén egy páciens kapcsán (3,2%) gyakori szupraventrikuláris extraszisztolék mutatkoztak. Kamrai ritmuszavart egy páciens esetén sem regisztráltunk.

A laboratóriumi vizsgálatok során (átlag±szórás) a zsíryanycsere tekintetében az összkoleszterin: $5,69\pm 1,12$ mmol/L, az LDL-koleszterin: $3,60\pm 0,94$ mmol/L és a triglicerid: $2,59\pm 1,34$ mmol/L mutatkozott magasabbnak a normál tartomány felső határértékénél. Ezen eredmények közül kiemelendő a triglicerid, tekintve, hogy míg a többi paraméter, bár a felső határértéket meghaladó, de ahhoz közeli értéket mutattak (koleszterin 109%, LDL 106%), addig a triglicerid esetében a normális értékhez viszonyítva másfélszeres (153%) emelkedést mértünk. A szénhidrát-anyagcsere kapcsán vizsgált HgA1c értéke betegeinknél $5,93\pm 0,97$, mely szintén az elfogadott normál tartomány felső határértéke felett van.

A női páciensek körében $0,58\pm 0,12$ mm, a férfiak esetén pedig $0,64\pm 0,11$ mm (átlag±szórás) átlagos intima-média vastagságot mértünk. A fent említett, referenciaként elfogadott publikációban kórosként meghatározott 1 mm, ill. afeletti intima-média vastagság egy beteg esetében sem volt látható, de a Magyarországon rutinszerűen alkalmazott 0,7 mm-es határértéket is mindössze egy beteg esetén haladta meg a mért érték.

További statisztikai analízis során arra jutottunk, hogy nincs szignifikáns korreláció a teljes populáció tekintetében a triglicerid érték, valamint az intima-media vastagság között ($0,69$; $p:0,71$); az intima-media vastagság és a többi zsíryanycsere paraméter (összkoleszterin, LDL, HDL) között, valamint a triglicerid és BMI ill. a triglicerid és hasi bőrredő értékek között. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy szignifikáns pozitív korreláció fedezhető fel a BMI, valamint a hasi bőrredő esetében ($0,49$, $p:0,005$), ami utal a metabolikus szindróma részjelenségének számító abdominális elhízásra és zsírakkumulációra, a testösszetétel megváltozására.

4.5. Megbeszélés

Vizsgálatunkban 31 dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott beteg fizikális és laboratóriumi vizsgálatát, valamint - különös tekintettel az iszkémiás stroke rizikófaktorainak feltárására – kórtörténetük részletes áttekintését végeztük el. Szinkronban a nemzetközi irodalomban leírtakkal, eredményeink azt mutatják, hogy az abdominális típusú elhízás, a diszlipidémia (emelkedett LDL és triglicerid), valamint a cukorháztartás zavarára utaló - még ha csak mérsékelten emelkedett is – HgA1c érték tetten érhető az általunk gondozott betegpopulációban is. Eredményeink alapján magasabb a 2-es típusú diabétesz mellitusz előfordulásának aránya az 1-es típusú dystrophia myotonica betegcsoportban. Míg az átlagpopulációban a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája 8-10% körül mozog (National Health Interview Survey: 8,5%, Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System: 10,5%), az általunk vizsgált DM1 betegpopulációban ez az érték 12,9%.

Bár az iszkémiás stroke hátterében jól ismert vaszkuláris rizikófaktorok megléte igazolható, a következményes ateroszklerotikus elváltozások, melyek stroke kialakulásához vezethetnek, nem mutathatók ki, a carotis ultrahang vizsgálat során alkalmazott standard mérés során normális intima-média vastagságot mértünk betegeinknél. Ennek magyarázatára szolgálhat, hogy pácienseink között viszonylag sok fiatal egyén volt. Az elvégzett rutin EKG vizsgálat során, az alacsony beteglétszám ellenére is sikerült 5 esetben (16,1%) szívritmuszavart igazolnunk, mely hangsúlyozza a szívritmuszavarok felfedezésére irányuló rendszeres szűrővizsgálatok szükségességét.

Ezen eredmények, bár kisszámú betegpopuláción végzett vizsgálatról beszélhetünk, erősítik azon irodalmi adatokon alapuló elképzelést, miszerint bár a dystrophia myotonica esetén nagy számban vannak jelen ateroszklerotikus érbetegség kialakulását elősegítő tényezők, az iszkémiás stroke rizikó tekintetében elsősorban a szupraventrikuláris ritmuszavarok, a pitvarfibrilláció és a pitvari flutter lehetnek számottevőek.

4.6. Következtetések

Eredményeink rávilágítanak, hogy a betegek gondozásában a kardiológiai kontroll vizsgálatok, az időszakos EKG és echokardiográfia vizsgálatok elvégzése épp olyan fontos, mint a betegek neurológiai állapotának nyomonkövetése. A felfedezett szívritmuszavarok hosszú távú kezelése is komplex kérdést jelent, melynek megválaszolása neurológus és kardiológus kollégák közötti konzultációt igényel, hiszen az általános populációban, a szupraventrikuláris szívritmuszavarok esetén alkalmazott szekunder stroke prevenció, azaz az antikoaguláns terápia, a motoros deficit és az egyensúlyzavarok okán fokozott vérzéses rizikót jelenthet a DM 1-es típusában szenvedő betegek körében. A jövő útja feltehetően ezen betegek szűrése, és amennyiben lehetséges a szívritmuszavar elektrofiziológiai módszerekkel történő kezelése, mely sikeres stroke prevenciót jelenthet, antikoaguláns terápia bevezetésének szükségessége nélkül.

Fontos kiemelni, hogy elengedhetetlen a páciensek rendszeres kardiovaszkuláris rizikószűrése, valamint kimutatott eltérések esetén a kezelés időben történő bevezetése, hogy a hosszútávú szövődményeket megelőzhessük.

5. Az eredmények összegzése

Munkánk keretében a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika gondozásában álló, a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálatait végeztük. Célunk a betegek motoros teljesítményének felmérése mellett a betegség aktivitását és súlyosságát tükröző laboratóriumi biomarker azonosítása, valamint a betegpopuláció iszkémiás stroke rizikófaktorainak feltérképezése volt.

1. Kialakítottunk egy standardizált állapotfelmérési rendszert, amit évek óta használunk a betegek kontroll vizsgálata és követése során.
2. A biomarker azonosítására irányuló vizsgálatainkhoz a titin vizeletből történő meghatározását választottuk, melynek standard méréséhez a Titin/Cr hányadost használtuk. Új eredményként megállapíthatjuk, hogy a betegek vizeletmintáiban szignifikánsan magasabb a Titin/Cr arány, mint a nem és kor asszociált kontroll csoportban, azaz a vizelet Titin/Cr hányados összefügg az izomdisztrófia jelenlétével.
3. Emellett szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott a betegség súlyosságát tükröző MIRS skála és a Titin/Cr hányados között, azaz minél súlyosabbak a beteg izomrendszeri tünetei, annál magasabb a vizelet titin koncentrációja. Ezen adatok fényében azt mondhatjuk, hogy más neuromuszkuláris betegségekhez hasonlóan a titin lehetséges biomarker szerepe, mint a betegség súlyosságát reprezentáló marker, felmerül a DM1 betegpopulációban is. Ennek igazolására további, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek. A betegség aktivitása és a vizelet titin koncentrációja közötti összefüggés tisztázására hosszmetzeti vizsgálatokra van szükség, melyek munkacsoportunkban már zajlanak.
4. Az iszkémiás stroke rizikófaktorainak tekintetében vizsgálataink igazolták, hogy a multiszisztémás érintettség részeként kialakuló, komoly vaszkuláris rizikót jelentő faktorok, mint hipertrigliceridémia, IGT ill. 2-es típusú diabétesz mellitusz, valamint obezitás, nagy arányban jelen vannak a betegek körében, de ennek ellenére az ateroszklerózis nem tűnik számottevőnek. Ellenben, magas arányban fordul elő szívritmuszavar a betegpopulációban, mely szupraventrikuláris ritmuszavarok formájában nyilvánul meg. Tehát a magas stroke rizikó háttérében elsősorban a kardiogén embolizáció állhat, nem pedig az ateroszklerotikus elváltozásokhoz vezető rizikófaktorok jelenléte.

6. Publikációk jegyzéke

6.1. A doktori disszertáció alapjául szolgáló publikációk

1. Varga, D., & Pál, E. (2019). A dystrophia myotonica 1-es típusának sokszervi megjelenése. *Orvosi Hetilap*, 160(37), 1447-1454.
2. Varga, D., Perecz, B., Sípos, A., Jedlicska, D., & Pál, E. (2022). Az ischaemiás stroke kockázati tényezői a dystrophia myotonica 1-es típusában. *Orvosi Hetilap*, 163(49), 1962-1966.
3. Varga, D., Perecz, B., Fülöp, K., Sípos, A., Janszky, J. V., Hajdú, N., & Pál, E. (2023). Urinary titin in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*. (DOI: 10.1002/mus.27917)
4. Kupó, P., Földi, E., Debreceni, D., Pál, E., Faludi, R., Tényi, D., & Simor, T. (2021). Implantálható kardioverter-defibrillátor által sikeresen megszüntetett malignus kamrai ritmuszavar dystrophia myotonicában szenvedő betegen. *Orvosi Hetilap*, 162(46), 1856-1858.

6.2. Egyéb publikációk

1. Makó, T.; Pintér, D.; Varga, D.; Pál, E.; Aschermann, Zs.; Molnár, G. A.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Kovács, N., Wittmann, I. (2021). Mennyire gyakori a Parkinson-kór 2-es típusú diabetes mellitus esetén? *Diabetologia Hungarica*, 29:Suppl.1 pp. 39-40., 2 p.

6.3. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó előadások

1. Varga, D.; Perecz, B.; Pál, E. (2022) Ischaemiás stroke rizikófaktorainak vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában. Magyar Neurológiai Társaság 38. Kongresszusa, Budapest, 2022.06.16.-2022.06.18.
2. Varga, D.; Sípos, A.; Pál, E. (2022). Biomarkerek vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában. Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság XIX. Kongresszusa, Kecskemét, 2022.09.09.-2022.09.10.

6.4. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó poszterek

1. Varga, D.; Perecz, B.; Sipos, A.; Fülöp, K.; Pál, E. (2022) Urinary Titin as a Biomarker of Myotonic Dystrophy Type 1. International Congress on Neuromuscular Diseases, Belgium, Brüsszel, 2022.07.05.-07.09.

6.5. Egyéb előadások

1. Varga, D.; Makó, T.; Ointér, D.; Pál, E.; Molnár, G.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Wittmann, I.; Kovács, N. (2021). Kóros metabolitok Parkinson-kórban. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2021. évi online konferenciája, 2021.05.28.-2021.05.29.
2. Makó, T.; Varga, D.; Pál, E.; Aschermann, Zs.; Molnár, G.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Wittmann, I.; Kovács, N.; Pintér, D. (2021). Mennyire gyakori a Parkinson-kór 2-es típusú cukorbetegség esetén? Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2021. évi online konferenciája, 2021.05.28.-2021.05.29.
3. Makó, T.; Pintér, D.; Varga, D.; Pál, E.; Aschermann, Zs.; Molnár, G. A.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Kovács, N., Wittmann, I. (2021). Mennyire gyakori a Parkinson-kór 2-es típusú diabetes mellitus esetén? A Magyar Diabetes Társaság XXIX. Kongresszusa, Pécs, 2021.09.02.-2021.09.05.

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt hálámat és köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek és mentoromnak, **Dr. Pál Endrének**. Köszönöm, hogy tanácsaival mindig kész volt segíteni ezen tudományos munka létrejöttét, és mindemellett iránymutatásával hozzájárult szakmai fejlődésemhez is.

Szintén köszönetet mondok munkacsoportunk további tagjainak, **Dr. Sipos Andreának, Pecz Brigittának, Fülöp Krisztinának és Hajdú Nándornak**, akiknek segítsége és munkája nélkül az ezen dolgozat alapjául szolgáló tudományos munka nem jöhetett volna létre.

Szeretném megragadni az alkalmat, hogy köszönetemet fejezzem ki **Prof. Dr. Janszky Józsefnek**, akinek támogatását és bizalmát élvezhettem mind a tudományos munka, mind klinikai szakmai tevékenységem terén.

Köszönöm továbbá a **PTE Neurológiai Klinika** minden munkatársának, akik valamilyen formában munkám sikeréhez hozzájárultak.

Őszinte hálával és köszönettel tartozom **szüleimnek**, akik lehetőséget teremtettek orvosi tanulmányaim elvégzésére, és az idáig vezető úton mindvégig támogattak.

Megkülönböztetett hálával gondolok **Katalin** nagyanyámra, aki életével példát adott a kitartó és alázatos munka értékére.

Szavakkal alig kifejezhető köszönetemet tolmácsolom feleségemnek, **Dalmának**, odaadásáért és támogatásáért, mellyel mindvégig kitartásra ösztönzött. Hálával gondolok kislányomra, **Lénára**, aki gyermeki rajongásával és szeretetével a legfárasztóbb napokat is szebbé tudja tenni.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet mondok **pácienseinknek**, akik vizsgálataimban részt vettek. Közreműködésük nélkül munkám nem valósulhatott volna meg.

Pécs, 2023.06.26.