

AMYOTROPHIÁS LATERALSCLEROSIS BARANYA MEGYÉBEN AZ ELMÚLT 54 ÉV TÜKRÉBEN

Merkli Hajnalka, Nagy Ferenc, Pál Endre, Gáti István, Kovács Norbert, Komoly Sámuel, Illés Zsolt
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

AMYOTROPHIC LATERALSCLEROSIS IN COUNTY BARANYA, HUNGARY

Merkli H, MD; Nagy F, MD, PhD; Pál E, MD, PhD;
Gáti I, MD, PhD; Kovács N, MD; Komoly S, MD, DSc;
Illés Zs, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2006;59(11-12):406-408.

Az amyotrophias lateralsclerosis (ALS) ismeretlen eredetű neurodegeneratív betegség, amely a centrális és perifériás mozgatóneuronok pusztulását okozza. Neurológiai klinikánkon az 1950 és 2004 között amyotrophias lateralsclerosis kóriszával kezelt 202 beteg adatait dolgoztuk fel. Vizsgáltuk a nemek megoszlását, a betegség indulását és lefolyását befolyásoló tényezőket, a kockázati és protektív faktorokat. Elemeztük az első klinikai tünetek megjelenését és hatását a betegség prognózisára. Adataink toxikus faktorok szerepére utalnak a betegség kialakulásában, és a klinikai fenotípus egyértelmű hatását jelzik a betegség lefolyására.

Kulcsszavak: amyotrophias lateralsclerosis, motoneuronbetegség, bulbaris, spinalis, riluzol

Amyotrophic lateralsclerosis is a progressive neurodegenerative disease resulting in loss of upper and lower motoneurons. Here we analyzed the clinical and epidemiological data of 202 ALS patients admitted to our department between 1950 and 2004. Risk and protective factors influencing onset and progression of the disease were examined. We also analyzed the relationship between first clinical symptoms/signs and prognosis of the disease. Our data suggest the importance of toxic factors in the initiation of the disease and the effect of clinical phenotype on the progression of ALS.
(www.lam.hu)

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron disease, bulbar, spinal, riluzole

Levelező szerző (correspondent): Dr. Merkli Hajnalka, Pécsi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika,
7633 Pécs, Rét utca 2. Telefon: (72) 535-900, fax: (72) 535-911. E-mail: hajnalka.merkli@aok.pte.hu

Érkezett: 2006. június 30. Elfogadva: 2006. július 31.

Az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) felnőttkorban kezdődő, ismeretlen eredetű, progresszív neurodegeneratív betegség, amelyet az elülszárny-sejtek, a felső és alsó motoneuronok pusztulása hoz létre, három éven belül halálhoz vezet^{1,2}. A klinikai kép változó, függ a lokalizációtól és a patológiai változások progressziójától³. Az amyotrophiás lateralsclerosis diagnózis felállítása a World Federation of Neurology „El Escorial Criterium” rendszere segítségével lehetséges⁴. Anyagunkban 54 év amyotrophiás lateralsclerosis eseteit dolgoztuk fel epidemiológiai szempontból.

Módszerek

Vizsgálatainkhoz a Pécsi Neurológiai Klinikán 1950 és 2004 között amyotrophiás lateralsclerosis kórimével kezelt betegek kórrajzi adatait használtuk fel. Összesen 202 beteg adatai álltak rendelkezésre, közülük 88 beteg élt Baranya megyében. A lakosság a vizsgált időszakban átlagosan 416 000 főt tett ki Baranyában. Az évi incidenciához figyelembe vettük a megye lélekszámának évről évre történő változását. Az életkor, a nem, valamint a foglalkozás szerinti megoszlás feltüntetéséhez a klinikánkon kezelt, de nem Baranya megyei betegek adatait is felhasználtuk. A túlélés kiszámításához hasonlóképpen minden rendelkezésünkre álló adatot figyelembe vettünk; a nem a klinikánkon elhunyt betegekről az Országos Nyilvántartási Hivatal útján jutottunk információhoz. Statisztikai analízisre Mann–Whitney-tesztet, χ^2 - és kétmintás t-próbát alkalmaztunk (SPSS program V.11).

Eredmények

Baranya megyében a vizsgált 54 évben az amyotrophiás lateralsclerosis 100 000 betegre számolt éves átlagincidenciája 0,52 volt. 1957–1967 között az incidenci stagnált. A legmagasabb, 1,5/100 000 incidenciát az ezredfordulón találtuk. E kiugró emelkedés hátterében csak a városban élők és a férfiak betegsége állt. Az általunk észlelt incidenciá megfelel a nemzetközi adatoknak^{5,6}. Az 54 éves periódus incidenciájában fokozatos, clusterekben zajló növekedést észleltünk. Mivel a ciklikus növekedések hátterében visszatérő környezeti faktort feltételeztünk, a cluster megjelenését évekre lebontva összehasonlítottuk a napsugárzás aktivitással. A ciklikus incidencianövekedések korreláltak a napsugárzás visszatérő fokozódásaival, amely felveti ennek a környezeti ténye-

zőnek a lehetséges szerepét az amyotrophiás lateralsclerosis mechanizmusában.

A sugárzás szerepe mellett vizsgáltuk egyéb környezeti tényezők szerepét is a betegség kialakulásában. Évekre lebontva elemeztük a lakóhely szerinti megoszlást: Baranya megyei betegeink több mint kétharmada élt városban. Vizsgáltuk betegeink foglalkozás szerinti megoszlását is, amely szintén adatot nyújthat az esetleges toxikus hatásokról: szignifikánsan nagyobb volt a fizikai munkát végző betegek aránya, és a fizikai munkát végző betegek kétharmada az iparban dolgozott ($p < 0,01$). Ez a két tényező toxikus hatásokra utalhat a sugárzás szerepe mellett. Viszonylag gyakran szerepelt a betegséget megelőzően legnagyobb részben sportolásból adódó trauma az anamnézisben (14,4%); közvetlenül a betegséget megelőző traumát azonban egy beteg sem említett.

A 202 beteg esetében vizsgáltuk az életkor és a nem szerinti megoszlást. Legfiatalabb betegünk 20, legidősebb betegünk 86 éves volt. A legtöbb megbetegedés 40–65 éves kor között fordult elő. Míg a kórkép szignifikánsan gyakoribb volt a férfiak körében ($p < 0,01$), nem találtunk különbséget a betegség kezdetekor észlelt átlagéletkorban, bár nem szignifikáns tendencia szerint a nők betegsége inkább idősebb életkorban kezdődött ($60,9 \pm 12,9$ vs. $63,7 \pm 15$ év). Vizsgáltuk a tisztán bulbaris vagy spinalis indulású amyotrophiás lateralsclerosis hatását az életkorra: a bulbaris kezdetű kórkép erősen szignifikánsan fiatalabb életkorban jelentkezett, átlagosan $57,2 \pm 12,5$ évesen, míg a spinalis indulású később, $64,8 \pm 15,8$ éves korban ($p = 0,04$). Ugyancsak vizsgáltuk, hogy a bulbaris és spinalis indulás befolyásolja-e a kórkép lefolyását.

A túlélést 102 beteg esetén állt módunkban kiszámolni: a betegség túlélése átlagosan $31,5 \pm 22,6$ hónap (4–100 hónap) volt. A tisztán bulbaris indulású csoportban a túlélés szignifikánsan rosszabb a spinalis kezdetű formához hasonlítva (átlag $19,2 \pm 12,6$ hónap vs. $33,9 \pm 23,4$ hónap, $p = 0,01$), vagyis a bulbaris indulású kórképek gyorsabban progrediálnak. Nemre lebontva, a túlélés nem mutatott szignifikáns különbséget a bulbaris/spinalis alcsoportokban: mindkét nemből hasonló értékeket kaptunk (nők: $33,7 \pm 25,4$ hónap, férfiak: $30,5 \pm 21,4$ hónap, $p = 0,53$).

Vizsgáltuk azt is, hogy a betegség kialakulaskor elért életkor befolyásolja-e a betegség dinamikáját a spinalis és bulbaris alcsoportokban. Gyors lefolyású betegségnek tartottuk, ha a túlélés rövidebb volt 18 hónapnál, míg a 18 hónapon túli progressziót lassú lefolyású kórképként határoztuk meg. A 18 hónapnál kevesebb ideig túlélő, gyors progressziójú betegek átlagos túlélése $11,9 \pm 4,1$ hónap,

míg a lassú progressziójú, 18 hónapnál tovább élő betegek átlagos túlélése $40,8 \pm 21,9$ hónap volt ($p < 0,001$). Ezekben a betegcsoportokban a hosszú túlélés szignifikánsan korábbi kezdettel társult, mint a gyors progresszió ($57,0 \pm 12,1$ vs. $64,7 \pm 15,7$ év, $p = 0,01$).

Mint említettük, az életkortól függetlenül, szignifikánsan gyorsabb progressziójúak a bulbaris indulású kórképek ($p = 0,01$). Azonban, míg a gyors és lassú progressziójú bulbaris kezdetű kórképek közel azonos életkorban indultak ($66,3 \pm 19,6$ vs. $63,8 \pm 11,7$ év), szignifikánsan korábbi életkorban kezdődtek azok a spinalis indulású kórképek, amelyek lassan, 18 hónapon túl progrediáltak ($56,2 \pm 12,1$ vs. $64,1 \pm 14$ év, $p = 0,024$).

Elemeztük a leggyakoribb első tünetek jellegét. Betegeink esetében a leggyakoribb első tünet aszimmetrikus végtaggyengeség és/vagy atrophia (56%) felső végtagi dominanciával (42%), míg a legritkább a szimmetrikus alsó végtagi érintettség (4%) volt. Dysarthria, dysphagia, fasciculatio viszonylag gyakran fordult elő első tünetként (17%). Ritka első tünet volt a spasticitas (6%). Bár ritkán említik a fájdalmat amyotrophiás lateralsclerosisban, a betegek egytizedében végtagfájdalommal indult a betegség, és bár ritkán, de paraesthesia is előfordult (3%). Klasszikus klinikai tünet a fasciculatio, amely leggyakrabban a felső végtagokon volt jelen az első vizsgálatkor (60%), míg az alsó végtagokon mindössze 10%-ban az esetleg később felállított diagnózistól függetlenül. Négy végtagi fasciculatiót az esetek 30%-ában figyel-

hettünk meg, míg a nyelv fasciculatióját az esetek csaknem felében láttuk az első vizsgálat alkalmával (46%).

Az amyotrophiás lateralsclerosis kezelésében a jelenleg egyedüli törzskönyvezett terápia a riluzolkezelés. Az utolsó öt évben, a riluzolkezelés lehetősége óta vizsgáltuk a betegek túlélését és progresszióját, valamint a gyógyszer hatását. Hetven amyotrophiás lateralsclerosisos betegből 43 beteg halt meg, ezeknek a betegeknek a túlélését elemeztük a riluzol alkalmazásával összefüggésben. Sem a gyors ($n = 15$), sem a lassú progressziójú ($n = 28$) csoportban nem volt különbség a túlélés időtartamában, bár a lassú progressziójú csoportban a riluzolkezelés átlagosan nyolc hónappal meghosszabbította a túlélést ($p = 0,103$).

Megbeszélés

Adataink arra utalnak, hogy az amyotrophiás lateralsclerosis incidenciája fokozatosan növekszik, és ezen a növekedésen belül további ciklikus kiugrások jelentkeztek. A változás hátterében az urbanizáció, az ipari és mezőgazdasági toxinok, valamint a napsugárzás szerepe egyaránt felmerül⁷⁻⁹. Gyors lefolyású betegségekre kell számítani a későbbi indulású, bulbaris kórképekben. A spinalis tünetekkel induló csoportban viszont jobb prognózist, hosszabb lefolyást jelenthet a korai kezdet. A riluzolkezelés elsősorban a lassú progressziójú betegek esetében járhat előnyös hatással.

IRODALOM

1. Rowland LP. Ten central themes in a decade of ALS research. *Adv Neurol* 1991;56:3-23.
2. Williams DB, Windebank AJ. Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clin Proc* 1991; 66:54-82.
3. Anne DW. Amyotrophic lateral sclerosis: Lou Gehrig's disease. *American Family Physician* 1999;59:1489-96.
4. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994;124:96-107.
5. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997 A population-based study. *Neurol* 1999;52: 504-9.
6. Gross-Paju K, Oopik M, Luus SM, Kalbe I, Puksa L, Lepik T, et al. Motor neurone disease in South Estonia. Diagnosis and incidence rate. *Acta Neurol Scand* 1998;98(1):22-8.
7. Brooks BR and the ALS CARE Study Group. Risk factors in the early diagnosis of ALS: North American epidemiological studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:19-26.
8. Chio A. Risk factors in the early diagnosis of ALS: European epidemiological studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;(Suppl.1):513-8.
9. Kaplan GA, Haan MN, Wallace RB. Understanding changing risk factor associations with increasing age in adults. *Ann Rev Public Health* 1999;20:89-108.