cimlap_1-2_cimlapjo.qxd 2019. 09. 16. 22:27 Page 1

2019. szeptember 30.

CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM 9–10. SZÁM • 2019. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Magyar származású tudósok szerepe az otoneurológia fejlődésében (Hungarian)
Tamás T. László, Garai Tibor, Tompos Tamás, Stefani Maihoub, Szirmai Ágnes
Az alvás és az epilepszia szoros kapcsolatának újabb vizsgálatai: az epilepszia mint az alvási plaszticitásfunkció epilepsziás transzformációja (Hungarian)
Halász Péter
Az Expanded Disability Status Scale használata és a motoros képességek vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben (Hungarian)
Füvesi Judit
Az epigenetikai szabályozás szerepe a kora gyermekkori betegségekben (Hungarian)
Tory Vera
Modernkori egészségféltés szorongásos és hangulatzavaros betegek körében (English)
Freyler Anett, Simor Péter, Szemerszky Renáta, Szabolcs Zsuzsanna, Köteles Ferenc
Az ágyéktájék posturalis és járásiegyensúly-kontrollja oxigénhiányos spasticus agyi bénulásban szenvedő gyermekeknél (English)
Jose Manuel Sanz-Mengibar, Fernando Santonja-Medina
Akut, kétoldali izomgyengeség a lábban aranyér miatti székrekedés következtében (English)
Ayhan Koksal, Vasfiye Burcu Dogan
1-es típusú neurofibromatosis, valamint duralis ectasia, vertebralis scalloping és csigolya-rendellenesség együttes előfordulása (English)
Mahizer Yaldiz

The role of Hungarian-rooted scholars in the development of otoneurology (Hungarian)
László Tamás T., Tibor Garai, Tamás Tompos, Stefani Maihoub, Ágnes Szirmai
Newer studies on the strong link between sleep and epilepsy: Epilepsy as an epileptic transformation of sleep plastic functions (Hungarian)
Péter Halász
The Expanded Disability Status Scale scoring in patients with multiple sclerosis (Hungarian)
Judit Füvesi
The role of epigenetic regulations in early childhood diseases (Hungarian)
Vera Tory
Modern health worries in patients with affective disorders. A pilot studys (English)
Anett Freyler, Péter Simor, Renáta Szemerszky, Zsuzsanna Szabolcs, Ferenc Köteles
Role of positioning between trunk and pelvis in locomotor function of ambulant children with and without cerebral palsy (English)
Jose Manuel Sanz-Mengibar, Fernando Santonja-Medina
Acute bilateral drop foot as a complication of prolonged squatting due to haemorrhoid (English)
Ayhan Koksal, Vasfiye Burcu Dogan
Coexistence of cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and dural ectasia in type I neurofibromatosis (English)
Mahizer Yaldiz

www.eLitMed.hu

L M

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience 2019;72(9–10):289–360.

CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM 9–10. SZÁM • 2019. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL
of the
Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
Horányi Béla Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society
and Hungarian Neuroscience Society

•

A Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermekneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság
HIVATALOS LAPJA

L M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csépány Tünde (Magyar Neurológiai Társaság)
Banczerowski Péter (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Szabó Sándor (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Fekete István (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Kamondi Anita (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Hollódy Katalin (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Barsi Péter (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Kozák Lajos Rudolf (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Fabó Dániel (Magyar Epilepszia Liga)
Szok Délia (Magyar Epilepszia Liga)
Béres-Molnár Katalin Anna (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)
Folyovich András (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)
Sas Katalin (Magyar Stroke Társaság)
Szapáry László (Magyar Stroke Társaság)
Réthelyi János (Magyar Idegtudományi Társaság)
Hájos Norbert (Magyar Idegtudományi Társaság)

Tanácsadói szerkesztőség

Bereczki Dániel (Budapest)
Bodosi Mihály (Szeged)
Büki András (Pécs)
Dóczi Tamás (Pécs)
Freund Tamás (Budapest)
Horváth Szatmár (Szeged)
Janka Zoltán (Szeged)
Janszky József (Pécs)
Kenéz József (Budapest)
Klauber András (Budapest)
Klivényi Péter (Szeged)
Komoly Sámuel (Pécs)
Kovács Norbert (Pécs)
Nagy Zoltán (Budapest)
Nyáry István (Budapest)
Oláh László (Debrecen)
Palkovits Miklós (Budapest)
Takács Annamária (Budapest)
Vécsei László (Szeged)

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély (Zürich)
Maurice Choux (Marseilles)
Karl Ekbom (Stockholm)
Georg Gosztonyi (Berlin)
Andrew Kertesz (London, Ontario)
Fritz Magerl (St. Gallen)
Jerzy Majkowski (Warsaw)
Joseph B. Martin (Boston)
Hans-Jürgen Möller (München)
Frank Clifford Rose (London)
Hermann Stefan (Erlangen)
Arthur D. Steffee (Cleveland)
Karsten Voigt (Tübingen)

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,252 (2017)

ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika/Department of Neurology, Semmelweis University
Telefon: 36 1 2100337; fax: 36 1 2101368;
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja: minimum 15 000 Ft + áfa/év
Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft + áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.
© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti: LITERATURA MEDICA ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Dr. Kazai Anita
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

www.eLitMed.hu

NUTRICIÁVAL AZ OTTHONI TÁPLÁLÁS BIZTONSÁGÁÉRT

Az otthoni ellátás, táplálás olyan szolgáltatás, amit ha szakértelemmel végeznek, hatalmas terhet vesznek le az orvosok válláról, a hozzátartozóknak pedig szinte megfizethetetlen segítséget jelent. Mind többen és mind több betegség esetén szorulnak rá, hogy otthonukban kapjanak szakszerű ellátást: elsősorban onkológiai, neurológiai, gasztroenterológiai kórképekben szenvedő betegek. Az otthoni ellátás révén nő a betegek megszokott környezet nyújtotta biztonságérzete, és a rendszer működése is hatékonyabbá válik. A kulcs az irányított betegellátás: a pácienst ott lássák el, ahol az valóban indokolt, és csak akkor kerüljön kórházba, ha tényleg szükséges. A kórházkiváltó szakápolás épp ezt a célt szolgálja.

Az idén 20 éves Nutricia Otthonápoló Szolgálat 15 tapasztalt munkatársa, szakorvosával és családorvosával közösen, ÁNTSZ-engedéllyel és ISO-minősítéssel végzi a rászorulók gondozását, térítésmentesen. Az ellátás akkor is igénybe vehető, ha a beteget a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által finanszírozott otthonápoló szolgálat is gondozza, vagy hospice-ellátásban részesül.

„Szakértelemmel segítjük a beteg táplálását otthonában is”– ez a Nutricia üzenete a szak- és háziorvosoknak, illetve a rászorulóknak; a figyelem, a felügyelet folyamatos, nem engedik el egyetlen család, egyetlen beteg kezét sem. Mindezt a betegek számára térítésmentesen! A rászorulók más finanszírozott ellátást is igénybe vehetnek, akár ugyanazon a napon is. Vagyis ez egy plusztámogatás az érintettek számára.

Orvos, szakápoló jogosult arra, hogy kérje a szolgáltatást, ha látja, hogy a beteg kórházi bentfekvése már nem indokolt, otthonában viszont a laikus ellátás nem elegendő – az otthon ápolást igénylő betegeknél sok esetben a szakember és természetesen a család is tanácstalan. Persze mindenki a legjobbat akarja, de idő, tudás és információ hiányában sokan az indokoltnál többet küzdenek, mégsem jön a kívánt eredmény. Ugyanakkor van, ahol az otthon ápolási rendszer példaértékű.

„Veszprémben két és fél éve működik egy jól felépített dietetikai és szondatanácsadási rendszer, amiben a kórházi dietetikus a Nutricia szakápolóival közösen segíti a szakszerű és biztonságos táplálást; közel 150 beteg kap komplex ellátást, és otthonukban is segítjük a már eleve nagyon rossz állapotú – jelentős részben fejnyak tumoros – pácienseket, akik táplálása komoly nehézséget jelent, hiszen a nyálkahártyájuk a kezeléstől is súlyosan sérül. Náluk nagyon fontos a szondatáplálás, hogy megállítsuk a súlycsökkenést, ami a gyógyulás elengedhetetlen feltétele. A Nutricia biztosítja a percutan endoszkópos gasztrosztóma endoszkóppal behelyezhető sztómaeszköz használatában legjobb szakembereket, és segítségükkel a tápszer közvetlenül a gyomorba, illetve a vékonybélbe juttatható. Ez egy igazi családtámogató ellátás” – mondja dr. Cselik Zsolt, a Közép-dunántúli Regionális Onkológiai Centrum sugárterápiás osztályának vezetője, aki évek óta segíti a Nutriciával közösen a betegek otthoni táplálását.

„Évente 1500 új betegünk van a Nutricia Otthonápoló Szolgálatnál, 10-15%-uk gyermek. Feladatunk hozzásegíteni a beteget az otthoni szondatáplálás biztonságos feltételeihez, minimalizálva ezzel a szövődmények kockázatát. Természetesen nem várható el egy laikustól, hogy tudja, a szonda behelyezése után mi a teendő. Diplomás ápoló szakértő csapatunk tagjai főmunkaidejükben is az egészségügyben dolgoznak, így gyakorlatuk és folyamatos továbbképzésük biztosított. Megtanítjuk a laikusokat és – amennyiben igény van rá – az egészségügyi személyzetet is a szondák használatára, ellenőrzésére. A rászorulókhoz hat alkalommal megyünk ki, ennyi idő alatt meg tudjuk tanítani az eszköz szakszerű használatát, de azután is térítésmentesen segítünk, ha bármi kérdés, vagy probléma van” – teszi hozzá Koczó Anita, a Nutricia Otthonápoló Szolgálatának a vezetője.

Szondatáplálást akkor javasol az orvos, ha sem hagyományos ételekkel, sem iható tápszerekkel nem biztosítható a beteg megfelelő energia- és tápanyagigénye, holott a gyomor-bél rendszer alkalmas arra, hogy a szondán keresztül bejuttatott speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszert hasznosítani tudja, lebontsa és felszívja.

Az alábbi szakvizsgával rendelkező orvosok írhatnak fel szondatápláláshoz szükséges eszközöket és speciális élelmiszereket, vagy adhatnak javaslatot, ami alapján a háziorvos is felírhatja azokat egy évig. Az ingyenesen hívható (06-80) 223-223-as telefonszámon akár az orvos, akár a beteg szakszerű segítséget kaphat.

Mely orvosi területek érintettek?

- Aneszteziológia-intenzív terápia
- Csecsemő- és gyermekgyógyászat
- Fül-orr-gége gyógyászat
- Gyermeksebészet
- Hematológia
- Kardiológia
- Klinikai onkológia
- Neurológia
- Sebészet
- Sugárterápia
- Tüdőgyógyászat

Elfogadható BNO-kódok (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot):

C (valamennyi daganat); E40H0 (Kwashiorkor); E41H0 (Táplálkozási marasmus); E42H0 (Marasmussal járó kwashiorkor); E43 (Súlyos fokú fehérje-energia hiányos alultápláltság); R54H0 (Szenilitás); R6300 (Anorexia); R6330 (Táplálkozási nehézségek és zavarok); R6340 (Abnormális súlyvesztés); R64H0 (Cachexia)

(X)

TARTALOM CONTENTS

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Magyar származású tudósok szerepe az otoneurológia fejlődésében (Hungarian) 295
Tamás T. László, Garai Tibor, Tompos Tamás, Stefani Maihoub, Szirmai Ágnes

Az alvás és az epilepszia szoros kapcsolatának újabb vizsgálatai: az epilepszia mint az alvási plaszticitásfunkció epilepsziás transzformációja (Hungarian) 304
Halász Péter

Az Expanded Disability Status Scale használata és a motoros képességek vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben (Hungarian) 317
Füvesi Judit

Az epigenetikai szabályozás szerepe a kora gyermekkori betegségekben (Hungarian) 325
Tory Vera

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Modernkori egészségféltés szorongásos és hangulatzavaros betegek körében (English) 337
Freyler Anett, Simor Péter, Szemerszky Renáta, Szabolcs Zsuzsanna, Köteles Ferenc

Az ágyéktájék posturalis és járásiegyensúly-kontrollja oxigénhiányos spasticus agyi bénulásban szenvedő gyermekeknél (English) 343
Jose Manuel Sanz-Mengibar, Fernando Santonja-Medina

ESETISMERTETÉSEK

Akut, kétoldali izomgyengeség a lábban aranyér miatti székrekedés következtében (English) 353
Ayhan Koksal, Vasfiye Burcu Dogan

1-es típusú neurofibromatosis, valamint duralis ectasia, vertebralis scalloping és csigolya-rendellenesség együttes előfordulása (English) 357
Mahizer Yaldiz

REVIEW ARTICLES

The role of Hungarian-rooted scholars in the development of otoneurology (Hungarian) 295
László Tamás T., Tibor Garai, Tamás Tompos, Stefani Maihoub, Ágnes Szirmai

Newer studies on the strong link between sleep and epilepsy: Epilepsy as an epileptic transformation of sleep plastic functions (Hungarian) 304
Péter Halász

The Expanded Disability Status Scale scoring in patients with multiple sclerosis (Hungarian) 317
Judit Füvesi

The role of epigenetic regulations in early childhood diseases (Hungarian) 325
Vera Tory

ORIGINAL ARTICLES

Modern health worries in patients with affective disorders. A pilot studys (English) 337
Anett Freyler, Péter Simor, Renáta Szemerszky, Zsuzsanna Szabolcs, Ferenc Köteles

Role of positioning between trunk and pelvis in locomotor function of ambulant children with and without cerebral palsy (English) 343
Jose Manuel Sanz-Mengibar, Fernando Santonja-Medina

CASE REPORTS

Acute bilateral drop foot as a complication of prolonged squatting due to haemorrhoid (English) 353
Ayhan Koksal, Vasfiye Burcu Dogan

Coexistence of cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and dural ectasia in type I neurofibromatosis (English) 357
Mahizer Yaldiz

A folyóirat tartalma a www.eLitMed.hu portálon érhető el.

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Merck Kft. (2. borítóoldal), Nutricia Otthonápoló Szolgálat, Numil Hungary Kft. (291. oldal), Novartis Hungária Egészségügyi Kft. (292. oldal), Mylan Kft. (294. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (315. oldal), Biogen Hungary Kft. (316. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (342. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (352. oldal), Roche Magyarország Kft. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.
A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, EBSCO

MAGYAR SZÁRMAZÁSÚ TUDÓSOK SZEREPE AZ OTONEUROLÓGIA FEJLŐDÉSÉBEN

TAMÁS T. László[1], GARAI Tibor[1], TOMPOS Tamás[1], Stefani MAIHOUB[2], SZIRMAI Ágnes[2]

[1]Dr. Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Győr
[2]Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Budapest

PRINT | Hungarian | https://doi.org/10.18071/isz.72.0295 | www.elitmed.hu

THE ROLE OF HUNGARIAN-ROOTED SCHOLARS IN THE DEVELOPMENT OF OTONEUROLOGY
Tamás TL, MD, PhD; Garai T, MD; Tompos T, MD, PhD; Maihoub S, MD; Szirmai Á, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):295–303.

A szédülés évezredek óta ismert tünet, azonban csak a 19. század úttörő vestibularis kutatóinak (Flourens, Ménière, Breuer és mások) a munkássága révén vált nyilvánvalóvá, hogy a vertigo belsőfül-károsodás miatt is kialakulhat. A kutatásban mérföldkövet jelentett a vestibuloocularis reflexív felfedezése (Hőgyes Endre, 1884). A reflex feladata, hogy stabilizálja a retinán a fixált tárgy képét azáltal, hogy a szemeket azonos sebességgel a gyors fejmozgással ellentétes irányba forgatja. Hőgyes korszakos felfedezését Szentágothai János igazolta 1950-ben individuális labyrinthusreceptor-ingerléssel és a szemizmok aktivitásának a regisztrálásával. Az angularis vestibuloocularis reflex alacsony frekvenciájú laesiói a kalorikus reakcióval (Bárány Róbert, 1906), míg magas frekvenciájú laesiói a fejimpulzusteszttel detektálhatóak (Gabor Michael Halmagyi és Ian Stewart Curthoys, 1988).

Keywords: *vestibuloocularis reflexív, vestibularis kutatás, orvostörténelem*

Despite of the symptoms of vertigo have been known since thousands of years, it was evident by the research of the pioneer scientists of the 19th century (Flourens, Ménière, Breuer and others) that dizziness can also be attributed to inner ear disfunctions. The discovery of the vestibulo-ocular reflex was an important milestone (Endre Hőgyes, 1884). The vestibulo-ocular reflex stabilizes images on the retina by rotating the eyes at the same speed but in the opposite direction of head motion. The milestone discovery of Hőgyes by stimulating individual labyrinth receptors and recording the activity of eye muscles were verified by János Szentágothai in 1950. Low-frequency lesions of the angular vestibulo-ocular reflex can be investigated by caloric test (Robert Bárány,1906), high-frequency lesions by head impulse test (Gabor Michael Halmagyi and Ian Stewart Curthoys, 1988).

Kulcsszavak: *vestibulo-ocular reflex, vestibular research, history of medicine*

Levelező szerző (correspondent): Dr. TAMÁS T. László, Dr. Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály; 9024 Győr, Vasvári Pál út 2–4.
Telefon: (06-30) 363-2747, e-mail: ltamas@gyor.net
https://orcid.org/0000-0003-1811-720X

Érkezett: 2018. július 15. Elfogadva: 2018. szeptember 25.

A szédülésnek és a magyar nyelvnek különleges lélektani kapcsolata van, ezt számos szólásunk, kifejezésünk is jelzi: megszédítenek minket a szép szavak, megfordul velünk a világ, szédítően jóképűnek tartunk valakit. A szédülés szó szinonimájára is használt kóválygás, mámor, émelygés, kábulat, bódultság kifejezéseink is gazdagítják és színesítik nyelvünket. Természetesen tudományos szempontból nem állíthatjuk, hogy ennek a lélektani kapcsolatnak bármi köze lenne ahhoz a tényhez, hogy az otoneurológia fejlődését meghatározták a magyar vagy részben magyar származású tudósok nagy jelentőségű felfedezései, mindenesetre érdekes konstelláció. Dolgozatunk célja, hogy bemutassuk e kiváló kutatók munkásságát és munkásságuk előzményeit. Az otoneurológia az utóbbi évtizedek-

ben – hasonlóan a medicina egyéb területeihez – forradalmi változáson megy keresztül. Ennek a változásnak az alapjait a 19. század elején teremtették meg, de a szédüléssel kapcsolatos megfigyelések már évezredek óta fellelhetők történelmi és irodalmi forrásokban.

Szédüléssel kapcsolatos forrásmunkák i. e. 700 – i. u. 1600 között

A dizziness (giddy) angol szó eredete az óangol gidy kifejezésből származik, aminek jelentése: possessed by God, őrült, hatalmába kerítette, megszállta az Isten. A vertigo latin eredetű szó a latin vertere igéből származtatható, aminek jelentése: fordulni. Ha ókori történeti források után kutatunk, akkor a vertigo szó helyett általában a „caligo" keresőszóra találunk több adatot. Ennek jelentése a szemek eltakarása, szemfedő. A caligót metaforaszerűen a mámoros állapot leírására alkalmazták, vagy ha jelezni kívánták a túlterheltséget, esetleg azt, hogy valaki elveszítette a realitásérzékét. *Tacitus* például ezzel a caligo szóval jellemezte *Vespasianus* reakcióját, mikor felajánlották számára a császári hatalmat *Nero* öngyilkossága után[1]. Tengeri betegség, magasságtól való félelem (tériszony) és az alkohol hatása volt az a három kifejezés, amelyek a szédüléssel kapcsolatban a leggyakrabban felbukkantak az ókori görög, római és kínai szövegekben. A görög és római szövegtöredékekből kitűnik, hogy tengeri utazás kapcsán észlelt émelygés, hányás, anorexia, sápadtság, apátia, fejfájás miatt a haragos tenger hullámzását okolták. Megfigyelték, hogy a gyakorlott tengerészek rezisztensek a tünetekre (a habituáció hatása)[1]. A kínaiak megállapították, hogy a gyerekek érzékenyebbek ezekre a tünetekre[2]. Érdekes módon több leírásban tesznek említést arról, hogy a tengeribetegség hogyan befolyásolta a csaták kimenetelét, például 1588-ban a Spanyol Armada pusztulását vagy Napóleon egyiptomi háborúját, ahol a sivatag hajói, a tevék hátán lettek tengeribetegek a katonák[1].

A különböző kultúrák természetesen különböző terápiás lehetőségeket javasoltak a tünetek enyhítésére. Az ókori görögök és rómaiak főzeteket, mixtúrákat ajánlottak, például bor és üröm keverékét vagy fehér tüsszentő füvet, amit az őrültség gyógyítására is használtak[3]. Keleten jóval szokatlanabb orvosságokat is ajánlottak, például fiatal fiú vizeletét, vagy bambuszrügyről gyűjtött vízcseppeket, vagy fehérhomok-szirup lenyelését[2]. A keleti és a nyugati világban alkalmazott kezelések egyúttal jelzik azt is, hogy az egyes kultúrák hogyan vélekedtek az etiológiáról: a nyugati kultúra *Arisztotelész* és *Empedoklész* tanai alapján a négy testnedv közötti egyensúly felbomlásának tulajdonította a panaszokat, a kínai a csí gyengülésének. Utalásokat a tériszonyra is gyakran találhatunk a görög-római iratokban éppúgy, mint a kínai leírásokban. A szemek elhomályosulása, térdremegés, sápadtság, félelemérzet hídon áthaladva vagy magas szikláról lenézve szerepelnek a leírásokban. A rómaiak tisztában voltak az okokkal és egyértelműen a magasságnak tulajdonították a tüneteket, a kínaiak úgy vélték, hogy a nagy magasságokban észlelhető alacsony hőmérséklet lehűti a csít és ez okozza a panaszokat[4]. Nem véletlenül a görög-római irodalom bőséges forrása az alkoholmámorral kapcsolatos szédüléses tünetek leírásának: i. e. 730 körül *Homérosz* az Iliászban Hektor szavaival írja le az alkohol hatását: „Tisztelt édesanyám, sose kínálj mézszínű borral, el ne erőtleníts, az erőt, a csatát ne feledjem[5]." Kínai feljegyzések leírnak egy állapotot, amelyben a fül cseng és epizódszerű szédüléses állapot jelentkezik a szemek és az agy változásaival. Elképzelhető, hogy egy ménière-es beteget észleltek a leírók[6]. Időszámításunk előtt a 2. században *Aretaeus* beszámol egy betegről, akinek féloldali fejfájása, szédülése, furcsa szemmozgása és hányingere volt. A leírás illik egy vestibularis migrénben szenvedő beteg tüneteire[7]. *Shakespeare* Rómeó és Júlia című művében is találunk szédüléssel kapcsolatos utalást Benvolio monológjában: „...láng legjobban ég el a láng tüzében, egy baj más bajnak kínján elcsitúlhat. Ha jobbról szédülsz, keringj balra szépen…"[8]. Valószínű, hogy egy pozicionális szédülésben szenvedő beteg tüneteinek a leírását olvassuk.

Vestibularis kutatások a 19. században 1824 és 1874 között

Erasmus Darwin (1731-1802), *Charles Darwin* nagyapja Zoonomia című munkájában 1794-ben már többfajta szédüléses kórképet írt le, azonban a vestibularis rendszer alapvető fiziológiai működéséről ekkor még szinte semmit sem tudtak. Darwin többek között tökéletes leírását adta a túlzott alkoholfogyasztás után kialakuló pozicionális nystagmusnak: „a szédülés az után is folytatódik, hogy a részeg emberek becsukják a szemeiket és hanyatt fekszenek, épp úgy mikor nyitott szemmel felállnak"[9]. A 19. századig az egyensúlyérzőszerv működéséről és a szédülés valódi okairól az orvostudomány hiányos ismeretekkel rendelkezett. Egy párizsi anatómus, *Marie-Jean Flourens* (1794-1867) 1825-ben közölte az első publikációt a labyrinthus működésével kapcsolatban. Galambok belső fülé-

ben átvágta a horizontális ívjáratot, aminek következtében a galamb a sérült oldal irányába körbekörbe járkált. Amennyiben a vertikális ívjáratot destruálta, az állat folyamatosan bukfencezett. Észlelte a szemgolyók rángó, oszcilláló mozgását is, de a szédüléssel nem hozta összefüggésbe[10]. *Adam Politzer* (1835-1920) az „Otológia története" című munkájában utalt rá, hogy Flourens kísérleteinek az egyik legnagyobb eredménye az volt, hogy bizonyította: a félkörös ívjáratok nem a hallás szolgálatában álló szervek. (Flourens kísérletéig ez volt az általános vélekedés[11] .)

Flourens kutatásaitól függetlenül, *Jan Evangelista Purkyně* (1787-1869) is megfigyelte a szemgolyók periodikusan ismétlődő lassú elfordulását, amit gyors visszacsapódás követett az ellenkező irányban. Purkyně idejében Prágában az agresszív elmebetegeket úgy csillapították le, hogy ketrecben forgatták őket. A forgatás befejezésekor észlelte a furcsa szemmozgások jelentkezését. Saját magán is elvégezte a forgatást, és ugyancsak csillapodó szemtekerezgést észlelt. Ő írta le először az optokinetikus nystagmust is: megfigyelte, hogy lóversenyen a vágtázó lovak mozgását követő közönség szemei periodikus mozgást mutatnak[12]. Érdekes a nystagmus elnevezés eredete: az ókori görögök megfigyelték, hogy az elalvás és ébrenlét határán az ülő ember a fejét lassan a mellkasára ejti, majd hirtelen, gyorsan felemeli (a görög *nystagmos* jelentése: bólintás, álmosság)[13].

Ezek a megfigyelések hosszú ideig feledésbe merültek, majd 1860-ban *Charles Edouard Brown-Sequard* (1817–1894) írta le, hogy a hallóideg átmetszése után is bekövetkeznek olyan tünetek, mint az ívjáratok roncsolásakor[14]. *Prosper Ménière* (1799-1862) 1861-ben egy szédülés után meghalt fiatal betegnél boncolás során kimutatott ívjárati exsudatum jelenlétét írta le, így ismét felvetődött a szédüléses tünetek és a labyrinthus közötti összefüggés[15]. Érdekes módon 1870-ig nem vetődött fel a gondolat, hogy a labyrinthus az egyensúly-szabályozás szerve. *Eduard Hitzig* (1838-1907) 1871-ben felfedezte, hogy a fej galvánárammal történő ingerlése során szédülés és nystagmus jelentkezik, de nem ismerte fel, hogy ezek a tünetek kapcsolatban lehetnek a belsőfül működésével[16].

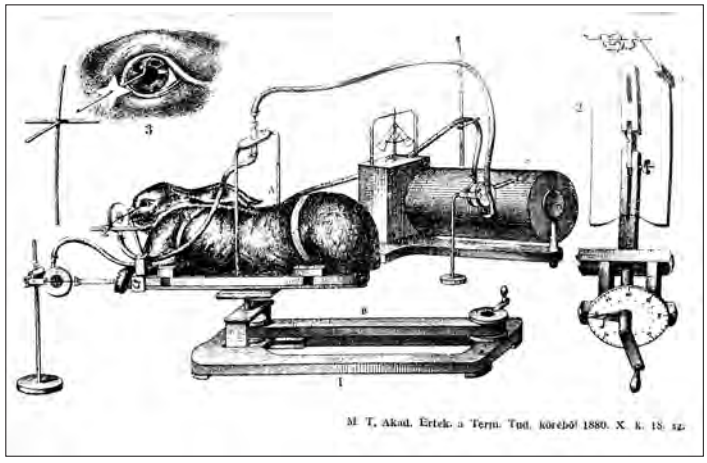
Azután az események hirtelen felgyorsultak: 1873-ban három kutató egymástól független munkája révén bebizonyosodott, hogy a félkörös ívjáratok felelősek a forgatás és a féloldali félkörös ívjárati destrukció után észlelhető jellegzetes szemmozgásokért. *Josef Breuer* (1842-1925), egy bécsi háziorvos, aki kísérleteit az éjszakai órákban a család konyhaasztalán végezte, reprodukálni tudta Flourens kísérleti eredményeit galambokban az ívjáratok átvágása nélkül, csak az állatok forgatásával[17]. Észlelte, hogy a keletkezett nystagmus átmeneti, és először hozta összefüggésbe az ívjáratokat a forgó jellegű szédülés érzésével. Mindkét oldali labyrinthus műtéti eltávolítását követően posztrotátoros nystagmust nem észlelt. Ő volt az, aki először leírta, hogy a nystagmus a félkörös ívjáratok endolymphaáramlásának a következménye[18]. Leírta, hogy a félkörös ívjáratok ampulláit ellátó afferens ideg képes érzékelni az ellentétes irányú endolymphamozgásokat. Feltételezte, hogy az endolympha áramlása ingerli az ampullában elhelyezkedő szőrsejteket. Madarak boncolása során felfedezte, hogy idegvégződések a félkörös ívjáratok ampullájába hatolnak, és az ampullában található sejtekből szőrszerű képződmények ágaznak az endolymphába[19]. Feltételezte, hogy ezek a szőrsejtek érzékelik az endolympha áramlási irányát és az áramlás erősségét, és a szignált az ampullából elvezetődő idegek továbbítják az agy felé. Ez az úgynevezett „nyíróerő-teória" máig standard koncepció a vestibularis élettanban[20].

Egy prágai fizikaprofesszor, *Ernst Mach* (1838-1916) (róla nevezték el a hangsebesség egységét) teljesen más megközelítésből, de hasonló megállapításra jutott. Teóriája szerint a belsőfül a felelős a lineáris és az angularis gyorsulások érzékeléséért. Azonban ő az angularis gyorsulás közben fellépő, a receptorokra ható nyomóerő hatásának tartotta az ingerületképződést (hasonlóan ahhoz, ahogyan a bőr nyomásérzékelő receptorai érzékelik az ingert). Véleménye az volt, hogy a hártyás ívjáratok csatornái túl vékonyak ahhoz, hogy a folyadék áramolni tudjon[21].

Az Edinburghban kutató *Alexander Crum Brown* (1838-1922) úgy vélte, hogy az ívjáratokban az endolympha kering, de az ívjáratpárok ampulláiban elhelyezkedő receptorok mindegyike csak egy adott irányú endolymphaáramlást érzékel. Például a jobb oldali a jobbra forgáskor jelentkező folyadékmozgást, a bal oldali a balra forgáskor jelentkező folyadékáramlást detektálja[22]. Mint korábban láttuk, ezt az elméletet Breuer kísérleteivel cáfolta.

Más kutatók azt vizsgálták, mi lehet az oka, hogy a szemek együtt, asszociáltan mozognak. *Aubert* feltételezése szerint e bilaterális szemmozgások bizonyos idegelemek bonctani csoportosulásán alapulnak. *Gudden* a látóideg kereszteződésének a bonctani és szövettani jellemzőit írta le. *Huguenin* és *Forel* a szemmozgató idegek magvainak egymás közötti összefüggéséről értekezett bonctani vizsgálataik alapján. *Hering* élettani és kórélettani tapasztalatokat gyűjtött annak bizonyítására, hogy az akaratlagos szemmozgások bizonyos kényszerűséggel történnek. *Adamük* az iker-

1. ábra. *Hőgyes Endre 1847–1906*



2. ábra. *A Hőgyes Endre által konstruált forgatóasztal*

testen, *Vulpain*, *Duret*, Huguenin a negyedik agygyomor fenekén, *Ferrier* az agyacson, Hitzig és *Balogh* az agyféltekén végzett elektromos ingerlést[23]. Kísérleteikből kitűnik, hogy az idegrendszer bizonyos részeinek az izgatására egyidejű bilaterális szemmozgások keletkeznek. Mindezek az észlelések arra mutattak, hogy az agynak, középagynak és a nyúltagynak a bilaterális szemmozgásokkal kapcsolatban kell lenniük.

Az 1870-es évek közepére tehát tisztázódott, hogy a belsőfül összefügg a szemgolyó rezgéseivel, és anatómiai, élettani bizonyítékok gyűltek össze arra vonatkozólag, hogy mely agyi területek felelősek az asszociált szemmozgások keletkezéséért.

Arról, hogy milyen idegpályákon, milyen idegközpontokon át, és hogyan kapcsolódik össze a belsőfül a szemgolyókat mozgató izmokkal, még nem rendelkeztek tudományos bizonyítékkal. Hőgyes Endre ennek a bonyolult feladatnak a megoldására vállalkozott.

Hőgyes Endre, a vestibuloocularis reflexút első leírója

A kutatás megtervezése rávilágít Hőgyes tökéletes problémamegoldó gondolkodói képességére, ami a tudományos kutató egyik legnagyobb erénye **(1. ábra)**. *Környei István* (1901-1988) idegsebész professzor akadémiai megemlékezésében Hőgyes munkáit így értékelte: „Hőgyes munkamódszerét látva meg kell állapítanunk, hogy ő volt a kísérleti élettanban az első, aki egy szövevényes reflexműködés pályáit rendszeresen végig követte. Ezt a módszert őutána kiterjedten *Charles Scott Sherrington* (1857-1952) alkalmazta a reflexműködések egész sorozatára és vált ezzel a modern idegélettan egyik legnagyobb alakjává[24]." Sherringtont 1932-ben Nobel-díjjal tüntették ki az idegpályák kutatása terén elért eredményeiért.

Hőgyes kezdetben forgatásos kísérleteket végzett (**2. ábra**). Azt vizsgálta, hogy a forgatás közben fellépő erők milyen hatást gyakorolnak az asztalon rögzített nyúl testhőmérséklet-változásaira. Ekkor észlelte, hogy a kísérleti állat szemei ritmikus mozgásokat végeznek. Mivel a rángások a szemek letakarását követően is észlelhetőek voltak, Hőgyes feltételezte, hogy nem a retina működésével kapcsolatosak. Az utónystagmus (posztrotátoros nystagmus) kifejezést Hőgyes alkalmazta először[23]. Hőgyes legnagyobb jelentőségű kísérleteit az asszociált szemmozgások idegmechanizmusáról írt dolgozata második részében foglalta össze[25]. Kutatásának első céljaként a reflexes szemmozgásokért felelős anatómiai központok lokalizálását tűzte ki: „...Ha kísérle-

tileg vizsgálat alá vesszük, hogy a forgatás során beálló szemmozgások mily központi idegrendszeri részek kiirtása után maradnak meg változatlanul és mily idegrendszeri részek kiirtására tűnnek el egészen, kikereshetjük azt, hogy az agy, az agyacs, nyúltagy stb. mely részeinek van és mely részeinek nincsen köze a szemmozgásokhoz...[26]”

Figyelemre méltó, hogy már a kutatás tervezésekor a destruktív módszerrel elért eredményeket – más úton, izgatási kísérletekkel – kívánta ellenőrizni: „...Ha további kiirtások és roncsolások útján sikerül kikeresni a passiv szemmozgásokkal kapcsolatban lévő idegrendszeri részeket, izgatási kisérletekkel kell vizsgálat alá venni a nyert eredmények helyességét. Mert, ha a kérdéses idegrendszeri részek csakugyan befolynak a bilateral szemmozgásokra, izgatásukra hasonszerű bilaterális szemmozgásoknak kell előállani...[26]”

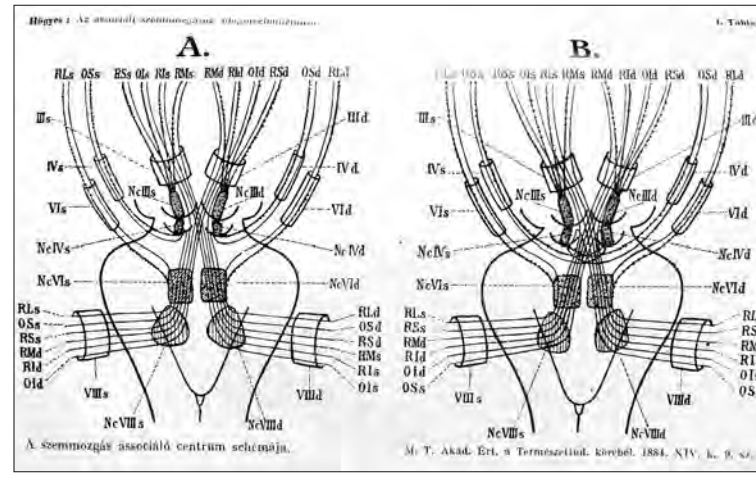
Roncsolásos kísérleteinek eredményeit összefoglalva megállapította, hogy a forgatások által kiváltott szemmozgásokhoz szükségesek a szemmozgató idegek, a szemizmok, a hallóidegmagvak, a hallóidegek és a hártyás labyrinthus épsége. A látóideg, a nagyagy, és a nyúltagy bizonyos részeinek eltávolítása a reflex kiválthatóságát nem befolyásolta. Izgatásos kísérleti módszereinek eredményeit összefoglalva megállapította, hogy az agyféltekék és az agydúcok kivételével ugyanazon területek izgatása váltott ki reflexes szemmozgásokat, mint amelyek eltávolítása ezeket a szemmozgásokat megszüntette.

Valószínűleg Hőgyes írta le először azt a jól ismert jelenséget, amelyet Ménière-betegségben figyelhetünk meg, amikor a labyrinthus izgalmi tünetei kiesési tünetekbe váltanak át: „...Ha az izgatás roncsolással is jár, ez izgalmi jelenségek hűdésekbe mennek át, melyek éppen az ellenkező irányú szemeltérésekben és tekerezgésekben állanak, tudniillik abban, hogy mind a két szem az átellenes oldalra fordul: nevezetesen a sértett oldali szem medial felé, a másik lateral felé és úgy folytatja bilaterális lengéseit...[26]” Hőgyes valószínűsítette azt is, hogy a vestibularis végkészülékek nyugalmi, egyensúlyi állapotban is folyamatosan impulzusokat továbbítanak a szemizmok felé: „...Fel kell venni, hogy a két hártyás labyrinthból, normális viszonyok között e bilaterális reflex idegizgalmak nyugalmi állapotában is folytonosan özönlenek a szemizmokhoz és a két szemtekét folytonosan egy közép labilis egyensúlyban tartják...[26]”

Miután kimutatta a vestibuloocularis reflex (VOR) anatómiai székhelyét, Hőgyes feladatául tűzte ki a reflex élettani működésének a felderítését. Módszere megegyezett az előző kísérleti módszerrel, azzal a különbséggel, hogy a destruktív, illetve izgatási kísérletek során azt jegyezte fel, hogy bizonyos anatómiai területek destrukciójára vagy izgatására mely külső szemizmok működése szűnik meg vagy váltódik ki. Kísérletei eredményeképpen megállapította, hogy a bal oldali horizontális félkörös ívjárat crista ampullarisa a jobb oldali m. rectus lateralisszal és a bal oldali m. rectus medialisszal, a bal oldali elülső ívjárat crista ampullarisa a jobb oldali m. obliquus inferiorral és a bal oldali m. rectus superiorral, a bal oldali hátsó ívjárat crista ampullarisa a bal oldali m. obliquus superiorral és az ellenoldali m. rectus inferiorral áll reflexes összeköttetésben.

Hőgyes forgatásos kísérletei eredményeit a következőképpen foglalta össze: „...Emlős állatokban az associált akaratlan szemmozgások létrehozására külön associáló ideg-mechanizmus létezik, melynek középpontjai a két mellső ikertest és a hallóidegmagvak közötti agy és nyúltagy részletekben feküsznek, s melyeknek centrifugal pályáját a hat szemmozgató ideg képezi a 12 szemizommal, centripetal pályáját pedig a hallóidegek előcsarnoki ágainak hat ampullaidege a crista acusticában végződő 12 ágával. E coordináló ideg-mechanizmus élettani jelentősége pedig az, hogy a két szemet oly labilis egyensúlyban tartja, melynél fogva az határokig a test és a fej közönséges helyzetváltozásaihoz alkalmazkodik anélkül, hogy a láttengelyek és a retina meridiánjainak a tér fősíkjaihoz helyzetét meg kellessék változtatnia...”[26].

Ezek a jól megtervezett kísérletek voltak az alapjai a vestibuloocularis reflex felfedezésének, ezért Hőgyest tekintjük a reflex első leírójának[27]. A **3. ábrán** látható Hőgyes rajza, ami a vestibuloocularis reflexet ábrázolja[23].



3. ábra. *Hőgyes Endre rajza: a vestibuloocularis reflexív*

Szentágothai János bizonyította Hőgyes kísérleti eredményei helyességét

Az 1940-es években *Szentágothai János* (1912-1994) mutatta ki, hogy a labyrinthus és az egyes szemizmok közötti kapcsolat Hőgyes szerinti megállapítása helyes. Kezdetben ugyan Hőgyes két szemizom beidegzését felcserélte, később azonban helyesbítette. Sajnos Hőgyes korszakos műve először csak magyar nyelven jelent meg 1880-ban. A publikációból részleteket 1881-ben *Klug Nándor* (1845-1909) professzor idézett német nyelven a *Jahresberichte für die Fortschritte der Physiologie* című lapban, a teljes mű német nyelvű fordítása csak 1913-ban jelent meg[28]. Szentágothai kutatásának a célja az volt, hogy meghatározza a félkörös ívjáratok ampulláinak a receptorai és a különböző extraokuláris szemmozgató izmok közötti kapcsolatot. Kutyákon és macskákon kipreparálták a szemgolyót, és mérték az extraokuláris izmok aktivitását, miközben egy meghatározott ívjárat ampulláját ingerelték. Az ingerlést mikropipettából adagolt sóoldat segítségével végezték. A pipettát egy nyomásszabályozóval kötötték össze, tehát lehetőség volt arra, hogy ampullopetális és ampullofugális ingerlést alkalmazzanak. A nyomás fenntartása érdekében az ívjárat hosszú karját viasszal obliterálták. Gyakorlati szempontból egy izolált ívjárat-szemizom készítményt hoztak létre. A kutatás eredménye az volt, hogy egyértelműen megállapították: a felső ívjárat ampullájának az ingerlése az ipsilateralis musculus rectus superiorban és a contralateralis musculus obliquus inferiorban kelt ingerületet. A hátsó ívjárat cristájának az ingerlésére az ipsilateralis musculus obliqus superior és a contralateralis musculus rectus inferior mutatott válaszreakciót. A horizontális ívjárati crista ingerlésének a hatására az azonos oldali musculus rectus medialis és a contralateralis musculus rectus lateralis húzódott össze. Szintén megállapították, hogy a VOR egy három neuronból álló reflex. A kutatások eredményeit Szentágothai professzor német nyelvű monográfiájában foglalta össze. A monográfia egy önálló fejezetét *Gömöry András* írta, akinek oroszlánrésze volt e kutatások metodikai kivitelezésében és egyes problémák önálló feldolgozásában.

Bárány Róbert, a kalorikus reakció felfedezője

Bárány Róbert (1876-1936) a Politzer Ádám által vezetett bécsi Fülészeti klinika munkatársa volt, amikor 1906-ban megjelent alapvető munkája, ami új korszakot indított el az otoneurológia történetében[29]. A kalorikus reakció felfedezésének előzményeként leírja, hogy rendszeresen vízzel végezte a hallójáratok öblítését. A befecskendezés során számos beteg szédülésről panaszkodott. Bárány észlelte, hogy bizonyos irányú szemtekerezgés lépett fel[30]. Mintegy 20 esettel kapcsolatos feljegyzés összehasonlítása során kiderült, hogy itt bizonyos törvényszerűségek találhatók, melyek alapelve még ismeretlen. Bárányt egy véletlen felismerés lendítette tovább. Az egyik beteg ugyanis megjegyezte, hogy a szédülés csak akkor jelentkezik, ha az öblítő víz nem elég meleg. Máskor a betegek megjegyezték, ha a befecskendezett folyadék túl meleg, a szédülés akkor is jelentkezett[31]. A nystagmusok megfigyelése azt mutatta, hogy a szemrezgések ellentétes irányúak, annak megfelelően, hogy az öblítés hideg vagy túl meleg vízzel történik. Bárány azonnal felismerte, hogy a folyadék hőfoka felelős a nystagmus fellépéséért. Az is világosnak tűnt, hogy ezek a jelenségek reflexszerűek, az ívjárat hőingerlése váltja ki őket.

Érdekesen meséli el a Nobel-díjas előadásában, hogyan jött rá, hogy a labyrinthus melegítésekor, illetve hűtésekor ellentétes irányú endolymphaáramlás indul meg az ívjáratban. Gyermekkorából emlékezett egy esetre, amikor egy lánggal alulról melegített víztartály felső részéhez érve megégette a kezét, míg meglepődve tapasztalta, hogy a tartály alsó része jóval kevésbé meleg tapintatú. Így jött rá, hogy a horizontális ívjáratokban a folyadékáramlás melegingerlésre felfelé irányul, természetesen feltételezve, hogy a beteg a vízszintes síktól 30%-ban megemelt fejhelyzetben fekszik[31]. Bárománynak az otoneurológia fejlődése szempontjából alapvető jelentőségű további felfedezései és a kalorikus reakció felfedezése kapcsán kialakult prioritási vita részletes ismertetése túlmutat dolgozatunk keretein; ezzel kapcsolatban utalok Baloh és Gerlinger összefoglaló cikkeire[31, 32].

Gabor Michael Halmagyi, a fejimpulzusteszt felfedezője

Sydney-ben a Royal Prince Albert kórház neurológusa, Gabor Michael Halmagyi és kollégája, Ian Curthoys 1984-ben egy kétoldali akusztikus tumor miatt operált betegnél figyelték meg, hogy alacsony frekvenciájú (0,2 Hz), kis sebességű fejfordításoknál a VOR jól működött, és a beteg könnyedén tudott fixálni egy adott vizuális pontot. Amikor a fejfordítások sebességét gyorsították, a beteg szemeivel már nem tudta rögzíteni a pontot, és a szemek a fejfordítás irányába a fejjel

együtt elfordultak[32]. Halmagyi és Curthoys 1988-ban 12, vestibularis neurectomián átesett betegen scleral search coil technikával rögzítette a vizuális tárgypont fixációjakor létrejövő reflexes szemmozgásokat. Az érzékelő elektródát a corneára fektették. A károsodott oldal felé történő nagy sebességű (250 fok/s), nagy gyorsulású (3000 fok/sec^2), váratlan, 15-20 fokos passzív fejfordítások után kompenzátoros refixációs saccadok voltak detektálhatóak. Ez volt az az alapvető kísérlet, ami során a kutatók leírták a fejimpulzustesztet, a VOR betegágy mellett végezhető fizikális vizsgálómódszerét, ami az otoneurológiai diagnosztika fejlődésének újabb mérföldköve volt a 20. században[34]. Következő kísérletükben 14, vestibularis neurectomián átesett beteg esetében megállapították, hogy a nagyfokú (0,25) horizontális VOR-gain-csökkenés értékei 1 éves kontrollvizsgálat során sem változtak szignifikánsan[35]. A VOR-gain kifejezi, hogy az ívjáratok síkjában végzett fejimpulzusteszt során a szemmozgások milyen hatékonysággal tudják követni a gyors fejmozgásokat. Számítása úgy történik, hogy a fejimpulzusok során mért maximális szemsebesség értékét elosztjuk a maximális fejsebesség értékével. Ép perifériás vestibularis működés esetén a kapott érték 1.00. Halmagyi és munkatársai 2008-ban kimutatták, hogy néhány beteg már a fejimpulzusteszt alatt is produkál refixációs saccadokat, melyeket „covert saccade" kifejezéssel jelöltek. A „covert saccade"-ok a klinikai vizsgálat számára láthatatlanok, azokat csak a scleral search coil technikával tudták detektálni[36]. Hat vestibularis neuritisben, egy bilaterális vestibulopathiában szenvedő, és egy intratimpanalis gentamicinkezelésen átesett betegnél, továbbá nyolc egészséges felnőtt egyén esetében szimultán mérték scleral search coil technikával és egy újonnan kifejlesztett úgynevezett video-fejimpulzusteszt szemüveggel a horizontális VOR-gain értékeit 2009-ben. Megállapították, hogy az új eszköz féloldali vestibularis laesio kimutatására egyenértékű a scleral search coil technikával, de klinikai használhatósága egyértelműen jobb[37].

Tizenkét perifériás vestibularis laesióban szenvedő beteg és hét normál vestibularis működésű egyén esetében bizonyították 2013-ban, hogy a VOR-gain értékei a vertikális ívjáratok esetében sem különböznek szignifikánsan a scleral search coil és a video-okulográfos mérések során[38]. 2015-ben megállapításra került, hogy a VOR-gain értékei a hátsó ívjáratok kivételével az életkor előrehaladtával nem csökkennek szignifikánsan[39]. A fejimpulzusteszt kivitelezhető úgy is, hogy a fixációs pont a beteg fejével együtt mozog. A vizsgálat elnevezése: SHIMP teszt (suppression head impulse paradigm test). Gyors, oldalirányú fejmozdításnál a VOR-szuppresszió körülbelül 80 ms latenciával indul be. Ekkor a fejimpulzus már csaknem befejeződik, és a szemeknek antikompenzatórikus refixációs saccadot kell teljesíteniük, hogy a kivetített célpontot ismételten fixálni tudják. Tehát a saccadok ebben az esetben az ép vestibularis működést jelzik. Féloldali perifériás laesio esetén a saccadok hiányoznak vagy szignifikánsan alacsonyabbak az ép oldalhoz képest. A SHIMP vizsgálat előnye, hogy kétoldali ívjárat-károsodás esetén pontosan detektálni tudjuk, hogy melyik oldalon károsodott kevésbé a labyrinthus[40].

A hangos hang hatására az emberi szervezetben létrejövő izomfeszülés vagy elernyedés volt az alapja a Halmagyi és *James G. Colebatch* által 1992-ben kifejlesztett forradalmian új metodikának – Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) –, ami az otolithszervek működésének a vizsgálatára szolgál[41]. A VEMP vizsgálat kifejlesztése nagy jelentőségű lépés volt az otoneurológia fejlődése szempontjából, mivel a video-fejimpulzusteszt szemüveg és a VEMP vizsgálatok segítségével lehetőség nyílott a labyrinthus mind a 10 végkészülékének (hat félkörös ívjárat, két sacculus, két utriculus) egymástól független, objektív, kvantitatív vizsgálatára.

Összefoglalás

Annak ellenére, hogy az irodalmi és történeti forrásokban a szédüléssel mint tünettel kapcsolatban számos adatot találunk, szisztematikus vestibularis kutatásokról csak a 19. századtól kezdődően beszélhetünk. Flourens, Ménière, Breuer és mások munkássága révén vált nyilvánvalóvá, hogy a szédülés a belsőfül károsodása miatt is kialakulhat. A szédülésdiagnosztika az utóbbi évtizedekben – hasonlóan a medicina egyéb területeihez – jelentős fejlődésen ment keresztül. A diagnosztikai módszerek legnagyobb része a vestibuloocularis reflexet teszteli. A VOR első leírója Hőgyes Endre volt 1884-ben, Szentágothai János pedig korának tudományos színvonalán 1952-ben igazolta Hőgyes kísérleti eredményeinek helyességét. Amennyiben anatómiai eltérés és/vagy élettani károsodás lép fel a VOR reflexív területén, a VOR teljesítménye romlik. A VOR teljesítményének a csökkenését okozhatja az alacsony és/vagy a magas frekvenciájú perifériás vestibularis működés területén kialakult károsodás. Az alacsony frekvenciájú vestibularis károsodások alapvető vizsgálati módszere

a termikus ingerlés, a kalorizáció, míg a magas frekvenciájú vestibularis károsodások alapvető vizsgálati módszere a fejimpulzusteszt. Mindkét vizsgálati módszer felfedezése magyar származású kutatók nevéhez fűződik. Bárány Róbert 1906-ban közölte a kalorikus reakciót, aminek vizsgálata több mint 100 éve nélkülözhetetlen a vestibularis diagnosztikában. 1988-ban Halmágyi és munkatársai a fejimpulzustesztet, 1992-ben a vestibularisan kiváltott myogen potenciálok vizsgálatát írták le, ezáltal megnyílt a lehetőség a labyrinthus végkészülékeinek egymástól független, precíziós vizsgálatára.

ANYAGI TÁMOGATÁS
A kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

SZERZŐI MUNKAMEGOSZTÁS
T. T. L.: Irodalomkutatás,a kézirat megszövegezése és ellenőrzése.
G. T., S. M., T. T., Sz. Á.: Irodalomkutatás, idegen nyelvű fordítások elvégzése és a kézirat ellenőrzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

ÉRDEKELTSÉGEK
A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

1. *Huppert D, Benson J, Brandt T*. A historical view of motion sickness – a plague at sea and on land, also with military impact. Front Neurol 2017; 8:114-7. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00114
2. *Brandt T, Bauer M, Benson J, Huppert D*. Motion sickness in ancient China: seasickness and cart-sickness. Neurology 2016;87:331-5. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002871
3. *Huppert D, Oldelehr H, Krammling B, Benson J, Brandt T*. What the ancient Greeks and Romans knew (and did not know) about seasickness. Neurology 2016;86:560-5. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002355
4. *Brandt T, Huppert D*. Fear of heights and visual height intolerance. Curr Opin Neurol 2014;27:111-7. https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000057
5. Homérosz. Ilias [Iliász]. Budapest: Lampert; 1902. p. 124.
6. *Huppert D, Brandt T*. Descriptions of vestibular migraine and Menière's disease in Greek and Chinese antiquity. Cephalalgia 2017;37:385-90. https://doi.org/10.1177/0333102416646755
7. *Hude C*. Areteaus Corpus Medicorum Graecorum II. Berlin: Akademie-Verlag; 1958. p.120.
8. *Shakespeare W*. Romeo and Juliet [Rómeó és Júlia]. Budapest: Lampert; 1901. p. 278.
9. *Darwin E*. Zoonomia, or the laws of organic life, London: J Johnson; 1794. pp. 227-39.
10. *Flourens P*. Recherches sur les condtions fondamentales de l'audition, Memoires de la Soci et e (Royale) des Sciences, December, 1824.
11. *Politzer A*. History of Otology: From the Earliest Times to the Middle of the Nineteenth Century. Columella Press, vol. 1, 1981.
12. *Purkyn JE*. Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei Breslau. Prussia University of Breslau Press, 1823.
13. *Tainmont J*. A historical vignette (13.). "Who are you, Nystagmus"? A semantic and historical approach. B-ENT 2009;5 (1):55-63.
14. *Brown-Séquard CE*. Course of lectures on the physiology and pathology of the central nervous system Philadelphia: Collins; 1860. pp. 179-91.
15. *Meniere P*. "Memoire sur des lesions de l'oreille interne dominant lieu a des congestion cerebrale apoplectiforme." Gaz Med Paris 1861;16:597-601.
16. *Hitzig E*. Über galvanischen Schwindel. Arch Ohren-, Nasen- Kehlkopfheilk 1871;5:34-7.
17. *Breuer J*. Über die Bogengänge des Labyrinths: Vorläufige Mitteilung. Anz Ges d Artze 1873;7:15-8.
18. *Breuer J*. Über die Function der Bogengänge des Ohrlabyrinthes. Wien Med Jahrb 1874;4:72-124.
19. *Breuer J*. Studien über den Vestibularapparat S Ber Akad Wiss Wien math-naturw K1.1903; 112 315-394.
20. *Wiest G, Baloh RW*. The pioneering work of Josef Breuer on the vestibular system. Arch Neurol 2002;59:1647-53. https://doi.org/10.1001/archneur.59.10.1647
21. *Mach E*. Physikalische Versuche über den Gleichgewichssinn des Menschen. S Ber Akad Wiss Wien math-naturw K1 1873;68:124-40.
22. *Crum Brown A*. On the sense of rotation and the anatomy and physiology of the semicircular canals of the inner ear. J Anat Physiol 1874;8:327-31.
23. *Rejtő S*. Hőgyes Endre dr script on labyrinth law [Hőgyes Endre dr. labyrinthus-tárgyú dolgozatai]. Budapest: Pátria; 1937. p. 83.
24. *Alföldy Z, Sós J*. Hőgyes Endre: Life and his work [Hőgyes Endre élete és munkássága] Budapest: Akadémiai kiadó; 1962. pp. 102-103.
25. *Hőgyes E*. On the nervous mechanism of the involuntary associated movements of the eyes. [Az akaratlan együttjáró (associalt) kétoldali szemmozgások idegmechanizmusáról]. Orv Hetil [Hungarian med weekly J] 1880;23:17-29.
26. *Hőgyes E*. labyrinthus tárgyú dolgozatai. Budapest: Pátria; 1937.
27. *Szirmai Á*. First descriptor of the vestibuloocular reflex (VOR): Endre Hőgyes A vesztibulookuláris reflex első leírója: Hőgyes Endre. Előadás: Szédülésdiagnosztika: a vesztibulogram és egyéb újdonságok, orvosok számára akkreditált továbbképzés, Győr, 2017. szeptember 08-09. https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002335
28. *Szentágothai J*. The elementary vestibuloocular reflex arc. J Neurophysiol 1950;13:395-407.
29. *Bárány R*. Untersuchungen ueber den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen

Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. Monatschr Ohrenheilk 1906;40:193-297.
30. *de Nó L.* Facets of the life and work of Professor Robert Bárány (1876-1936). In: *Graham MD, Kermink JL.* The vestibular system: neurophysiologic and clinical research. New York: Raven Press; 1987. pp. 1-16.
31. *Baloh RW*. Robert Bárány and the controversy surrounding his discovery of 0the caloric reaction. Neurology 2002; 58:1094-9. https://doi.org/10.1212/wnl.58.7.1094
32. *Gerlinger I.* Róbert Bárány (1876-1936) the Nobel-price winner prisoner of war. [Bárány Róbert (1876-1936) a Nobel-díjas hadifogoly]. Otorhinolaryngologia Hungarica 2017;63:50-7. https://doi.org/10.11622/smedj.2015002
33. *Halmagyi GM, Curthoys IS*. Human compensatory slow eye movements in the absence of vestibular function. In: *Graham MD, Kemink JL* (eds.). The Vestibular System: Neurophysiologic and Clinical Research. New York: Raven Press; 1987. pp. 471-9.
34. *Halmagyi GM, Curthoys IS.* A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol 1988;45:737-9. https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310043015
35. *Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD, et al*. Head impulses after unilateral vestibular deafferentation validate Ewald's second law. J Vestib Res 1990;187-97.
36. *Colebatch JG, Halmagyi GM.* Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. Neurology 1992;42(8):1635-6. https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1635
37. *Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al*. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. Ann N Y Acad Sci 2009;1164:486-91. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03730.x
38. *MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, et al*. The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. Neurology 2009;73:1134-41. https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181bacf85
39. *MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, et al.* The video Head Impulse Test. Front Neurol 2017;8:258.
40. *McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al*. The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function- age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects. Front Neurol 2015;6:154-8. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00154
41. *McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al*. A new saccadic indicator of peripheral vestibular function based on the video head impulse test. Neurology 2016;87:410-8. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002827

AZ ALVÁS ÉS AZ EPILEPSZIA SZOROS KAPCSOLATÁNAK ÚJABB VIZSGÁLATAI: AZ EPILEPSZIA MINT AZ ALVÁSI PLASZTICITÁSFUNKCIÓ EPILEPSZIÁS TRANSZFORMÁCIÓJA

HALÁSZ Péter

Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

Hungarian | https://doi.org/10.18071/isz.72.0304 | www.elitmed.hu

Célkitűzés – Az alvás- és epilepsziakutatás újabb eredményeinek áttekintése az alvás és az epilepszia szoros kapcsolatának és az egyes epilepsziákhoz társuló kognitív zavarok jobb megértése érdekében.
Módszer – Újabb irodalmi adatok áttekintése és saját kutatások összefoglalása.
Eredmények – Szoros összefüggés mutatható ki az epilepszia és a plasztikus agyi funkciók (memória, szinaptikus homeosztázis) között, ugyanakkor a plasztikus funkciók és a NREM-alvás munkamódjai között is. A leggyakoribb gyermek- és felnőttkori epilepsziák patomechanizmusában egyre jobban feltárhatók azok a vonások, melyek arra utalnak, hogy az agy fejlődésének korai és serdüléskori flexibilis szakaszaiban azok a hálózatok, melyek a NREM-alvásban a leginkább plasztikus sajátságokkal rendelkeznek, túlgerjeszthetők, így átmeneti, vagy tartós epilepsziás transzformáción esnek át. Három nagy epilepsziás formakör: az absence epilepszia; a medialis temporalis epilepszia és az idiopathiás fokális életkorfüggő gyermekkori epilepsziák példáján mutatjuk be az epilepsziás átalakulás jellemző vonásait. A plasztikus funkciók és az epilepszia összefonódása magyarázattal szolgál egyes, epilepsziákhoz társuló kognitív zavarformák megértéséhez is. Egyúttal bevezetést adunk az alvásfüggő rendszer-epilepsziák fogalomkörébe.
Konklúzió – Az epilepsziák közös mechanizmusra vezethetők vissza. Ez valószínűsíthetően a NREM-alvással kapcsolódó agyi plaszticitás kisiklása az epilepsziás excitabilitás irányába. Az agyi jelátviteli folyamatok természetében adott inherens lehetőségek határozzák meg az epilepsziás tüneteket, az egyes kórformák kimenetelét és a kognitív működések károsodását is.

Kulcsszavak: *plaszticitás; NREM-alvás; rendszer-epilepszia; szinaptikus homeosztázis; memóriakonszolidáció, absence epilepszia, medialis temporalis epilepszia; idiopathiás fokális, életkorfüggő epilepsziás hiperexcitabilitás; kognitív károsodás*

NEWER STUDIES ON THE STRONG LINK BETWEEN SLEEP AND EPILEPSY: EPILEPSY AS AN EPILEPTIC TRANSFORMATION OF SLEEP PLASTIC FUNCTIONS

Halász P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):304–314.

Aims – Overview of the new data about the strong link of sleep and epilepsy and conjoining cognitive impairment.
Methods – Search for relevant references and summary of our own research activity on the topic.
Results – Strong interrealtionship exists between epilepsy and plastic brain functions (memory processing and synaptic homeostasis) and the working modes of NREM sleep. In the most frequent childhood and adult epilepsy networks responsible for plastic functions can be derailed to an epileptic level of excitability, and suffer a transitory or permanent epileptic transformation. Exampling on the three big epilepsies: absence epilepsy; medial temporal lobe epilepsy; and childhood idiopathic focal age dependent epilepsy spectrum we demonstrate the most important features of this epileptic transformation. The association of cognitive impairment to certain sleep dependent epilepsies gains explanation by the epilepsy caused interference with slow wave decline (ICFE) and memory consolidation (MTLE) during NREM sleep. This paper serves also to introduce the concept of sleep dependent system epilepsies.
Conclusions – We provide evidences about shared mechanisms among sleep related epilepsies being the derailment of sleep plastic funcions toward exaggerated excitability determined by the inherent possibilities of the signal transduction properties.

Keywords: *plasticity; NREM sleep; system-epilepsy; synaptic homeostasis, memory consolidation, absence epilepsy, medial temporal lobe epilepsy; idiopathic focal, age dependent epileptic hyperexcitability; cognitive impairment*

Levelezési cím (correspondence): Dr. HALÁSZ Péter, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet; 1026 Budapest, Lotz K. u. 18. Telefon: (06-70) 370-8401. E-mail: halasz35@gmail.com

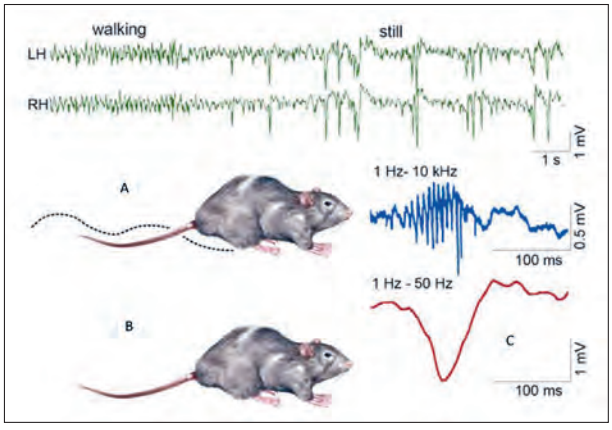
Érkezett: 2018. augusztus 27. Elfogadva: 2018. október 5.

Az epilepszia EEG diagnosztikájának kezdeteitől tudjuk, hogy az epilepsziás elektrográfiás és klinikai rohamjelenségek alvásban gyakoribbak, mint éber állapotban. Noha az epilepsziás tünetek klinikai, EEG- és etiológiai diverzitása növekszik, egyre jobban megerősödik az a kutatási vonal, ami közös patomechanizmust tételez fel az egyes kórformák mögött. A közös patomechanizmus kereséséhez elsősorban az epilepszia és az agyműködés egyik legfontosabb sajátsága, a plaszticitás közötti rokon vonások adnak támpontot. A törzsfejlődésben az agy fejlődését és a környezethez való alkalmazkodási képességét a változóképesség (plaszticitás) teszi lehetővé. A plaszticitás szinaptikus alapmodellje, a „long term potentiation”[1, 2] és az epilepszia egyik ma is érvényes kísérletes alapparadigmája, a „kindling”[3] számos közös vonást mutat[4, 5].

A plaszticitás *M. Steriade* találó megfogalmazása szerint „a neuronok közötti kapcsolódás erősségének aktivitásfüggő változékonysága, amelynek segítségével az információ tárolódik”[6]. Vagyis az ingerületáttevődés segítségével közvetített információ táplálja és alakítja a funkciót a szinapszisokkal összekötött idegi struktúrákban. Így az információ anyagi erővé válva hosszú távú változásokat hozhat létre. Ez a mechanizmus azonban, ami az emléknyomok képződésének és általában mindenfajta tanulásnak is alapját képezi, egyúttal esékenységet is jelent az excitáció kóros fokozódására (kisiklására = derailment). Ez az esékenység valósul meg az epilepsziás működészavar különböző formáiban. [A Biblia szerint az Úr a tiltott tudás megszerzése miatt (Éva almát szakított a tudás fájáról) száműzte a Paradicsomból az első emberpárt, akik ezután elvesztették halhatatlanságukat, és kitettekké váltak a betegségekkel szemben is. A bibliai metafora értelmezésének egyik lehetősége, hogy a tudás elsajátításáért az emberiség az epilepszia kialakulásának lehetőségével fizet.] Lehetséges tehát, hogy az epilepszia mint a plasztikus agyi folyamatok közös kisiklási lehetősége magyarázza az epilepszia ubiquitaer voltát az emlős- és humánagyban. Ez egyúttal arra is magyarázatot kínál, hogy miért van az epilepsziának annyi oka és formája, és miért jelentkezik kitüntetetten éppen azokban a struktúrákban (agykéreg, corticothalamicus rendszer, hippocampus), amelyek köztudottan az agyi plaszticitás műhelyei. Mindez azzal is összecseng, hogy az epilepsziás rohamtüneteket a különböző agyi területek funkciójának paroxysmalis, karikatúraszerű megnövekedése jellemzi.

Az utóbbi negyven évben az idegtudományok forradalmának egyik kiemelkedő területe az agyi plaszticitás és a NREM-alvás kapcsolatára vonatkozó kutatás. Számos egymással összecsengő eredmény[7, 8] bizonyította, hogy a NREM-alvás homeosztatikus szabályozás alatt áll. Minél hosszabb volt az ébren töltött idő és minél több információfeldolgozás történt éber állapotban, annál mélyebb volt a következő NREM-alvás, és ez az alvási lassúhullám-tevékenység teljesítményével (power spectrum) kvantifikálhatóvá vált. Ugyanakkor, az éjszakai rövidebb alvás (kevesebb lassú hullám) a következő alvás során visszapótlást igényel. Az is kiderült, hogy nemcsak globálisan változik a lassúhullám-tevékenység alvásban, hanem az előző napi éber igénybevétel függvényében lokálisan is kimutatható a lassú hullámok kérgi teljesítményének növekedése[9–11]. Ezek a felismerések vezettek el a használatfüggő homeosztatikus szabályozás és a szinaptikus homeosztázis, valamint a lassú hullámok ebben játszott szerepének felismeréséhez[12, 13]. Jelenleg a lassú hullámú (NREM-) alvás biológiai szerepét legkoherensebben magyarázó hipotézis a Tononi–Cirelli-féle „szinaptikus homeosztázis elmélet”, ami a lassú alvási tevékenység ciklusról ciklusra történő csökkenésével hozza összefüggésbe a szinapszisok kapacitásának következő napi éber igénybevehetőségét, lényegre törőbben fogalmazva: a nappali kognitív teljesítményt[14].

A másik, a plasztikus funkciók és a NREM-alvás közötti összefüggésre vonatkozó kutatás a deklaratív (hippocampalis) memória alvásbeli szerveződésének feltárása. A Buzsáki-féle, azóta több oldalról is bizonyított[5], kétlépcsős memóriamodell szerint a később memórianyomok formájában rögzülő tartalmak átmenetileg a hippocampusban tárolódnak. Ennek elektrofiziológiai megnyilvánulása a „meredek hullám ripple” (SPW-R) jelenség **(1. ábra)**. Ez a nemrég feltárt elektrofiziológiai jelenség[5] az



1. ábra. *A meredek hullám ripple jelenség sematikus ábrázolása ébrenlét-alvás átmenetben. Fent: EEG-aktív ébrenlét (mozgás és orientáció) állapotában θ-tevékenység (bal oldal), míg nyugodt ébrenlétben meredekhullám-tevékenység látszik (jobb oldal). Lent: az állat két állapota:* **A)** *aktivitás,* **B)** *nyugodt ébrenlét,* **C)** *a meredek hullám ripple komplexus nagyított képe: fent a ripple, lent a meredekhullám-komponens*

emlősagy legszinkronizáltabb eseménye, ami jelentősen megemeli a hippocampus és a kapcsolt struktúrák excitációs szintjét[4, 15, 16]. A meredek hullám a hippocampus CA3 szektorában lévő pyramissejtekben keletkezik, a vele társuló ripple pedig (állatokban 200 Hz, emberben 150 Hz) magas frekvenciás oszcilláció, ami lokális marad a CA3 pyramissejtek és a periszomatikus gátló sejtek körül[17, 18]. Az SPW-R LTP-t vált ki, ami megváltoztatja a szinaptikus súlyokat a hippocampalis neuronokban; kísérletes eliminációja megszünteti a memória konszolidációját[19, 20]. A hippocampusban keletkezett memórianyom ilyenkor még átmeneti és sérülékeny, a hosszabb távú elraktározás és stabilizáció egy második fázisban, NREM-alvásban, éjszaka történik. Ilyenkor az emléknyomok a hippocampusból a frontális kéregbe kerülnek, ahol társulnak a releváns memóriatartalmakkal, és a továbbiakban előhívható formában rögzülnek. Rágcsálókban több vizsgálat is igazolta, hogy a NREM-alvásban a sejtkisülések szekvenciája azonos az éber állapotban észleltekkel, de gyorsabbak és időben hamarabb lejátszódnak[21–23]. A memórianyom rögzülése tehát a hippocampus és a frontális kéreg közötti sajátos oda-visszaadódás révén történik, egyúttal egy absztrakciós folyamat is zajlik, amely révén a konkrét részletek helyett absztraktabb formák tárolódnak. A konszolidációs folyamat a kérgi eredetű lassú hullámok és a thalamicus eredetű alvási orsók aktív részvételével történik. A konszolidáció során a lassú hullámok, az alvási orsók és az SPW-R-ek koaleszcenciáját láthatjuk[24, 25].

Ezek a kutatások egyértelműen arra utalnak, hogy a NREM-alvás döntő szerepet játszik az agyi plasztikus folyamatok szervezésében, és valószínűleg ez a NREM-alvás legfontosabb biológiai funkciója. Mint a későbbiekben látni fogjuk, a NREM plasztikus folyamatokban játszott fontos szerepe új megvilágításba helyezi az epilepszia és az alvás régóta vizsgált szoros kapcsolatát is.

Az epilepsziás ictalis és interictalis jelenségek NREM-alvás alatti változásai

Régóta gyűlnek a megfigyelések az epilepsziák klinikai és EEG-jelenségeinek alvásbeli megjelenéséről. Egyértelműen megállapítható, hogy a különböző tünetegyüttesekben a rohamok gyakorisága NREM-alvásban nő (REM-ben viszont nagymértékben csökken), az interictalis epileptiform potenciálok egyrészt gyakoribbá válnak, másrészt megjelenésük markánsabb lesz, potenciálmezejük növekszik, a kisülések elektromorfológiája karakteresebbé, nagyobb mértékben sztereotippé válik, és jobban közelít az adott szindrómában diagnosztikusan elvárt, szindrómaspecifikus mintázatokhoz. Így találhatunk – csak a leggyakoriabbakat említve – a genetikus eredetű absence epilepsziában bilaterális, 3 Hz körüli tüske-hullám kisüléseket; a juvenilis myoclonusos idiopathiás epilepsziában bilaterális, myoclonusokkal járó vagy a nélküli, nagyrészt egyidejű, többestüske-hullám kisüléseket; temporomedialis epilepsziában egyoldali vagy egyoldali túlsúlyú, mediotemporalis tüskekisüléseket, továbbá idiopathiás genetikai eredetű nonlaesiós életkorfüggő regionális epilepsziás excitabilitásfokozódás esetében jellegzetes potenciálmezővel rendelkező centrotemporalis meredek hullámokat. Olyan tehát, mintha az alvás nagyítója kiemelné a szindrómaspecifikus sajátságokat. Úgyis mondhatjuk, hogy az alvásban az epilepsziás hálózatok megnagyobbodnak, többgócúvá és bilaterálisabbá válnak, és a jelen lévő, de éber állapotban rejtett epilepsziás hálózati részek is láthatóvá válnak.

Az epilepsziára jellemző elektrográfiás jelenségek között új szereplő a múlt század 90-es éveiben felismert magas frekvenciás (200–500 Hz) tevékenység[26, 27], amit azóta elfogadottan az epileptogen folyamatok legjobb biológiai markerének tartanak[28]. Ez a jelenség is jellemzően felerősödik (nagyobb amplitúdójúvá és gyakoribbá válik) NREM-alvásban[29, 30].

Több rohamtípust is nagyobb eséllyel figyelhetünk meg alvás alatt. Ezekben gyakran felismerhető a lokálisan induló rohamok különböző agyi területekre való terjedése, illetőleg kiemelten az egyik oldalról az ellenoldalra való terjedés, a velük járó szemiológiai különbségekkel. Az epilepsziás izgalom terjedési lehetőségei egyre jobban térképezhetők, és egyre jobban meghatározhatók a mechanizmus által az alvás során másodlagosan bevonható területek is.

A NREM-alvás mikrostruktúrájának felismerése[31] után kiderült, hogy az intermittáló explozív zavar (IED) és a rohamjelenségek nem annyira az alvás mélysége szerint, inkább az egyes mikrostrukturális fázisos elemekhez való kapcsolódásuk alapján oszlanak meg. Így az epilepsziák nagy többségében az IED a ciklikus alternáló mintázat (CAP) A1 fázisának jelölt lassúhullám-csoportjaihoz kapcsolódik[32], míg az idiopathiás regionális excitabilitásfokozódással jellemzett fokális gyermekkori epilepsziák spektruma (RE, PS, ESES/LKS) orsózáshoz kapcsolódik[33–35]. Ennek a dichotómiának az eredete még nem ismert, de valószínűleg kapcsolatba hozható az egyes epilepsziákhoz különböző mértékben társuló kognitív károsodás mértékével, jellegével és lokalizációjával.

Az egyes epilepsziás szindrómákban az epilep-

1. táblázat. *A leggyakoribb rendszer-epilepsziák és jellegzetességeik*

Szindrómák	Rendszer-epilepsziás változat
Mediotemporalis epilepszia (MTLE)	Temporolimbicus epilepszia a deklaratív memória zavarával (emocionális és gastrointestinalis triggerek)
Absence epilepszia (AE)	A corticothalamicus rendszer epilepsziája (trigger az elalvás)
Alvásfüggő hipermotor-epilepszia (SHE)	Ébresztő rendszer és frontális kapcsolatai (trigger az éjszakai felébredés)
Idiopathiás gyermekkori polifokális életkorfüggő epilepsziás hiperexcitabilitás spektrum (rolandikus epilepszia (RE); Panayiotopoulos-szindróma (PS); elektromos status epilepticus alvásban (ESES)/Landau–Kleffner-szindróma (LKS)	Periszilvián humán kommunikációs network (PN)
Idiopathiás juvenilis myoclonusos epilepszia (JME)	Szenzomotoros és corticothalamicus rendszer
Occipitalis epilepsziák	Vizuális rendszer (potenciális corticothalamicus bevontsággal) (vizuális triggerek)
Parietalis epilepsziák	Téri orientációs rendszer hippocampalis és frontális bevontsággal
Olvasási epilepszia	Beszédrendszer (átfedések JME-vel) (trigger az olvasás)

sziás rohamok szemiológiájának fokozatos megismerése és agyi térképezése, az EEG-jelenségek térbeli elemzése, és a különböző képalkotó eljárásokban tapasztalható eltérések lokalizációs lehetőségeinek javulása nyomán egyre jobban kirajzolódik, hogy az egyes szindrómák mely fiziológiás rendszerhez kapcsolhatók. Ezeket nevezhetjük rendszer-epilepsziáknak. Ma már a leggyakoribb rendszer-epilepsziák nevesíthetők, jellegzetességeik listázhatók (**1. táblázat**). Ez a megközelítés valószínűleg egyszerűsítheti az epilepsziák taxonómiáját is, azonban ebben az írásban erre terjedelmi okokból nincs lehetőség kitérni.

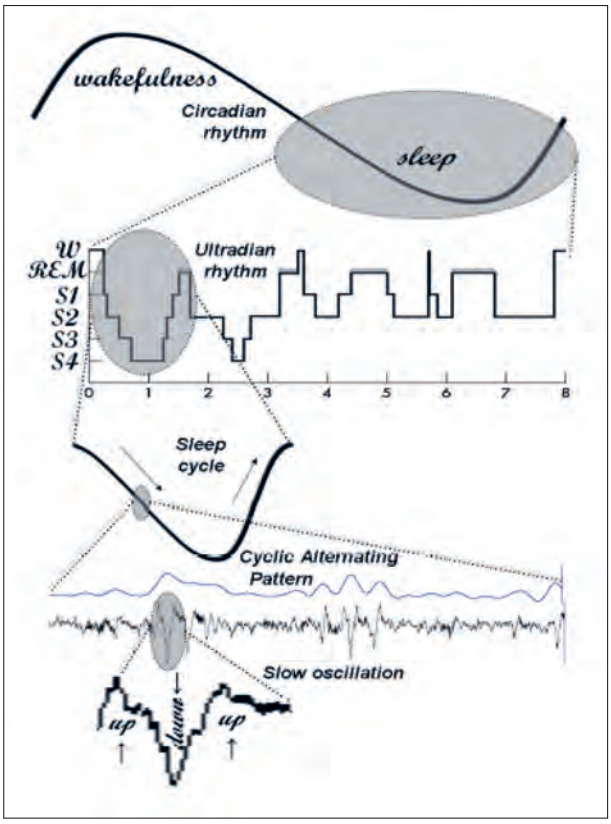
Hogyan alakulhatnak ki a rendszer-epilepsziák és mi ebben a NREM-alvás szerepe, különös tekintettel az alvás plasztikus funkcióira?

Az agyi megbetegedések megismerésének történetében elérkeztünk egy olyan stádiumba, amikor a betegségek külső okai mellett kezdjük jobban megismerni az agyi jelátviteli rendszerek kisiklási lehetőségeiből eredő inherens patomechanizmusokat. Jelentős haladás van például a neuroimmunológiai megbetegedések feltárásában, és hasonlót tapasztalunk az epilepsziát illetően is.

A leggyakoribb epilepsziás kórformák között három olyan szindróma van, amelyek esetében nagyrészt elfogadott koherens elképzeléssel rendelkezünk arról, hogyan történhet az adott agyi rendszer működését epilepsziás jellegűvé fordító epilepsziás transzformáció, és hogyan veszi át az irányítást az epilepsziás munkamód a működés szervezésében. Ezek a példák egyúttal segíthetik azt is, hogy jobban megértsük az epilepszia és az alvás kapcsolatát.

Mindhárom szindróma megértéséhez először röviden át kell tekintenünk az éber és az alvás alatti agyműködés jellegzetes különbségeit. Éber állapotban az agy és az egész szervezet úgynevezett ergotrop állapotban van, befogadja a környezet impulzusait, és azokra aktív motoros válaszokat ad: megközelít valamit vagy elmenekül előle. Alvásban viszont trophotrop állapot uralkodik, amelyben a testépítő belső tevékenység uralkodik, felkészülés van és regeneráció. Ugyanakkor a külvilággal való kapcsolat megmarad, és a külvilág ingerei is formálják az állapotot. Az élőlények külvilággal való kapcsolatában hosszú távon két egymással ellentétes igényt kell megvalósítani: az egyik a környezettel való kapcsolat és alkalmazkodás, a másik az autonómia, a környezettől való elkülönülés és önszabályozás. Az alvásfiziológia jobban megmutatja, mint az éber állapoté, hogy a szervezet különböző állapotokat alakít ki, amelyek keretében a két ellentétes viselkedés (szeparáció és alkalmazkodás) egymást kiegészítő követelményei révén az ellentétes szabályzásnak megfelelő állapotok váltakoznak. Ennek megfelelően állandó oszcilláció figyelhető meg az aktív és az inaktív állapotok között (**2. ábra**).

Az alvási és ébrenléti fiziológia alapvető kapcsolatrendszeri különbségei elsősorban az absence epilepszia megértése szempontjából szükségesek. Ezek abban állnak, hogy éber állapotban az agytörzsi ébresztő rendszerbe befutó afferens szenzoros inge-



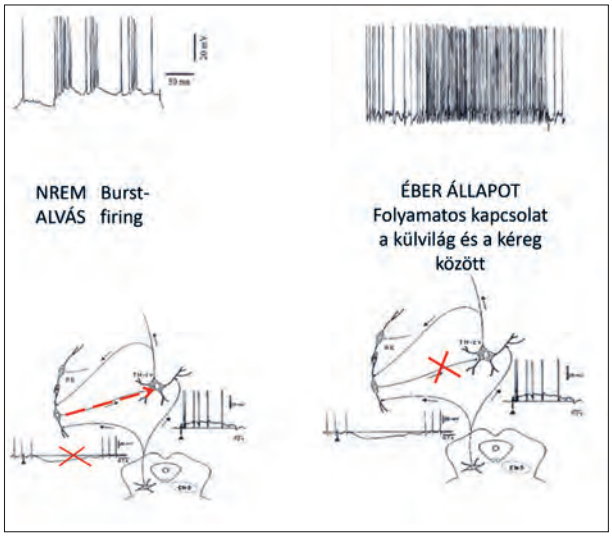
2. ábra. *Alternáló antagonista szabályozás az alvás-ébrenlét különböző szintjein az EEG-tevékenység tükrében. Felső sor: A cirkadián ritmusban az alvás és ébrenlét váltakozik. Második sor: Az ultradián ritmuson belül minden ciklusban a le- és felszálló cikluságak mint alvást elősegítő és ébredés felé ható állapotok váltakoznak. Harmadik sor: A ciklikus alternáló mintázatban mikrostrukturális aktiváció (mikroébredés) és reaktív lassú hullámok (CAP A1 fázis = alvásválasz) váltakoznak. Negyedik sor: A reaktív lassú hullám oszcillációban az „up" és „down" state-ek váltakoznak*

rek a thalamuson keresztül beidegzik az agykérget és közvetítik a kéregbe a külvilágot. Alvásban viszont az agytörzsi hypothalamicus alvást elősegítő VPLO magrendszer gátolja az ébresztő rendszert, aminek következtében az ébren gátlás alatt álló intrathalamicus reticularis GABA-erg mag felszabadul, és visszatérő módon gátolja a thalamicus relay sejteket. Emiatt a kéreg beidegzésében időszakos csökkenés alakul ki, ami az úgynevezett burst-suppression működési mód formájában jelentkezik, aminek a kérgi EEG-ben a szinkron bilaterális, 0,75–4,0 Hz lassú hullámú és a 12–15 Hz ugyancsak bilaterális alvási orsótevékenység felel meg, amikor a külvilággal való kapcsolat, ha nem is szakad meg, más szintre kerül **(3. ábra)**. Mindez azonban ébresztő ingerekkel reverzibilis módon áttörhető, és az ébrenlét visszaállítható.

Az absence-ek szempontjából a burst-suppression tevékenység kulcsponti, mivel az ezt kialakító bonyolult kapcsolati kör könnyen gerjeszthető, és magasabb excitációs szintre állhat be, akár a glutamáterg kérgi input fokozásával[36], akár a thalamicus reticularis magon belüli belső gátlási viszonyok genetikai mutációkból eredő változásával[37, 38]. Ez hozza létre az absence-ek jellegzetes tüske-hullám kisülési mintázatát, ami a tudat átmeneti kieséséért felelős a rohamok alatt.

Absence alatti fMR-vizsgálatok kimutatják, hogy a thalamusban jelentős arányú BOLD-pozitivitás, a kéregben pedig foltos, részben BOLD-pozitív, részben -negatív működésváltozás jellemzi az absence-eket[39, 40]. Ez kongruens a fent leírt elektrofiziológiai változásokkal, és visszaigazolja azokat[41].

A NREM-alvásban uralkodó corticothalamicus burst-suppression aktivitás ad lehetőséget az epilepsziás munkamód irányába való kisiklásra. Ugyanakkor NREM-alvásban az uralkodó szinkronizált lassú hullámzás és az alvási orsózás teszi lehetővé a hippocampo-frontális deklaratív memóriarendszer



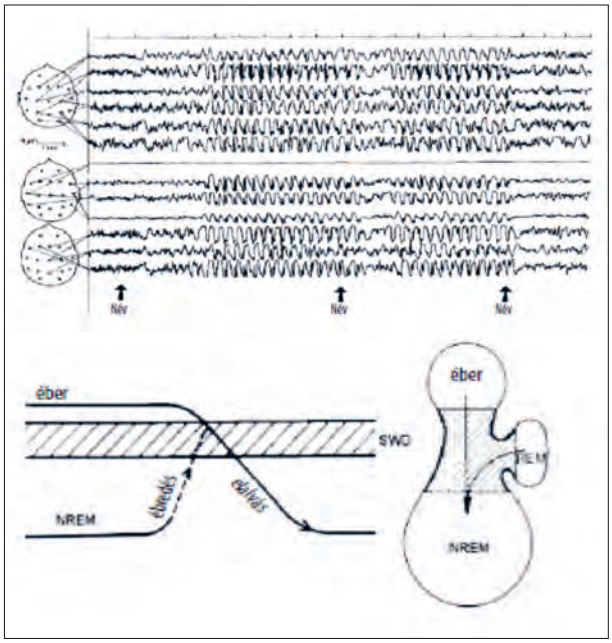
3. ábra. *A NREM-alvás (baloldalt) és az ébrenlét (jobboldalt) alatti agyi munkamódok összehasonlítása a corticothalamicus rendszer hálózati működési kapcsolatainak szintjén. Fent: a corticalis sejtaktivitás tüzelési mintázata, lent: a két állapot hátterében álló hálózati működési módok. Éber állapotban az agytörzsből és hypothalamusból eredő gátló impulzusok fokozatosan erősödnek elalvás előtt, és ennek hatására az agytörzsi kolinerg ébresztőrendszer már egyre kevésbé gátolja az intrathalamicus reticularis magvakat (RE és X jelzés a bal oldali ábrán). Ettől kezdve elindul a nagy gátlókör a GABA-erg reticularis magvakból, ami visszatérően gátolja a thalamicus relay sejteket (szaggatott nyíl), amelyek korábban a külvilág képét vetítették a kéregbe, és ez okozza az alvásban a környezettel való kapcsolat jelentős csökkenését*

plasztikus funkcióinak megvalósulását, vagyis a memórianyomok konszolidációját is (lásd fentebb).

Az absence-ek jelentkezésére, mint tudjuk, egy speciális időablak biztosít lehetőséget a kisiskolás korban. Ez genetikai meghatározottságú, mind emberben, mind egyes rágcsáló törzsekben[42, 43]. Az absence epilepszia a második leggyakoribb gyermekkori epilepszia. A fent leírt, speciális epilepsziás munkamód irányába történő kisiklás alvásban, illetőleg az alvás-ébresztő rendszer alvás irányába történő elmozdulásakor jelenik meg[41, 44]. Ehhez nincs szükség strukturális agyi károsodásra, genetikai eredetű szinaptikus biokémiai változások is létrehozhatják a corticothalamicus rendszerben.

Az alvás és az absence epilepszia kapcsolatára vonatkozólag még egy kiegészítés szükséges. Az orvosi köztudat az absence-rohamot éber állapotban történő kiesésként tartja nyilván. Ez azonban nem teljesen igaz. Az absence ugyanis sohasem teljes éberség állapotában keletkezik, hanem jellemzően az éberség bizonyos fokú csökkenésekor (reggeli és kora délutáni álmosság idején és az éjszakai alvás felületes szakaszaiban, vagy alvásdeprivációt követően). Long term video-EEG-vizsgálatok bizonyítják, hogy az absence-ek többsége nem napközben keletkezik[45–47]. Ugyanakkor ébresztő ingerekkel gátolni tudjuk a rohamokat, és a REM-alvás is gátolja őket[44, 48]. Megtévesztő lehet, hogy ébresztő ingerekkel is elő lehet hívni absence-t felületes-középmély alvásban, ha csak az absence kritikus szintjéig ébresztjük az absence epilepsziás gyermeket **(4. ábra)**.

A második rendszerszintű, a NREM-alvás közreműködésével történő epilepsziás formakör keletkezését a deklaratív memóriarendszer epilepsziás átalakulása során figyelték meg. A mediotemporalis epilepszia (MTLE) a felnőttkori epilepsziák 60%-át teszik ki. A MTLE nem fokális, hanem tipikusan kétoldali rendszer-epilepszia. Mint már szó volt róla, a memória kódolása és konszolidációja a hippocampusban keletkező, majd a frontális kéregbe vetített SPW-R segítségével történik. A kísérletes (kindling útján létrehozott) mediotemporalis epilepszia modellben megfigyelték, hogy az SPW-R kisülések aránya csökken, és ezzel arányosan jelennek meg a hippocampalis tüskekisülések és a hozzájuk csatlakozó magas frekvenciás aktivitás is[49]. Ugyanakkor a patkányok kognitív teljesítménye is mérhetően romlott, és az interictalis tüskekisülések gyakoriságával arányosan megfogyatkoztak a mélyelektródokkal regisztrált hippocampalis alvási orsók[50]. Valószínűsíthető, hogy a fiziológiás memóriaszervezési folyamatban részt vevő SPW-R kisülések helyet adnak epilepsziás megfelelőjüknek, a hippocampalis tüskéknek és a hozzájuk tár-

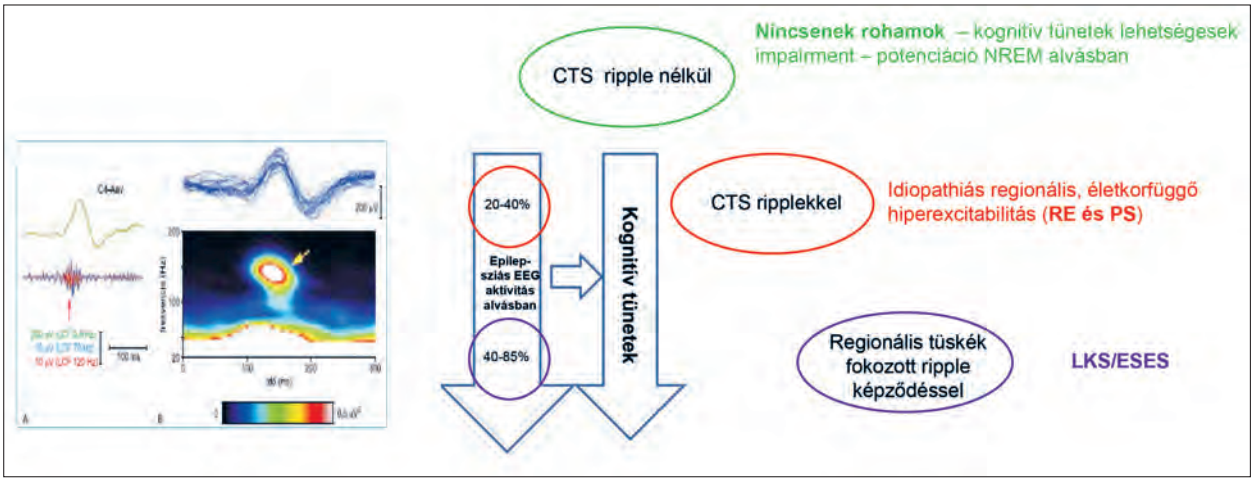


4. ábra. *Az absence-ek vigilitásfüggése a három létállapotban (éberség-NREM-REM).* **A)** *Az absence-ek ébresztő ingerekkel (néven szólítás) részben kiválthatók, részben túlébresztve gátolhatók.* **B)** *Az absence-ek számára kedvező sáv az alvás-éberség kontinuumban (ferde vonalkázással jelölve). Ez a tartomány mind az elalvás, mind az ébredés (vagy ébresztés) során elérhető*

suló magas frekvenciás kisüléseknek, amelyek a konszolidációs folyamatban nonszensz információt szolgáltatva interferálnak a memória rögzülésével. Ilyen módon az epilepsziás tüsketevékenység egyrészt megakadályozza a memória raktározását, másrészt kognitív károsodást okozhat. Az is valószínűsíthető, hogy az MTLE-ben az esetek 60-70%-ában jelen lévő hippocampalis sclerosis (HS) mellett nemcsak a HS okoz memóriazavart, hanem aktív dinamikus funkcionális tényező is van, ami az alvásbeli tüskézés következményeként részt vesz a kognitív funkciók károsításában. Ez esetleg magyarázhatja a HS súlyossága és az oldalspecifikus memóriazavar arányaiban nem egyszer észlelhető diszkrepanciát.

MTLE-ben gyakran alakul ki kétoldali független tüskézés, ami bár nem ellenjavallata a műtéti kezelésnek és nem akadálya a rohammentes kimenetelnek sem, a műtéti eredményt negatívan befolyásolja[51].

A harmadik epilepsziás formakör az életkorfüggő idiopathiás genetikai eredetű interictalis centrotemporalis meredek hullámokkal, valamint a rajtuk ülő ripple kisülésekkel jellemzett epilepsziás spektrum (IFCE). Ez a formakör az epilepsziás gyer-



5. ábra. *A periszilván hálózatspektrum epilepsziái. A három sor az egyes szindrómák sajátságait mutatja, sorrendjük (fentről lefelé) súlyosságukat jelöli. A bekarikázott szöveg a CTS jellegzetességeit jelöli. A jobb oldali szövegek a szindrómák jellemzését adják. A lefelé mutató nyilak közül a bal oldali a fentről lefelé növekvő gyakoriságú és kiterjedésű interictalis kisüléseket reprezentálja, a jobb oldali a kognitív károsodás fokát mutatja fentről lefelé súlyosbodva. A vízszintes nyíl az alváspotenciáció és a kognitív károsodás összefüggésére utal. A bal oldali különálló inzert az egész spektrum közös EEG-endofenotípusát, a CTS-kisülést mutatja ripple koronával*

mekek 20%-át érintő, leggyakoribb gyermekkori epilepszia. Ide tartozik a rolandikus epilepszia, a Panaiyotopoulos-szindróma és potenciálisan az elektromos status epilepticus (ESES) NREM-ben, valamint a Landau–Kleffner-szindróma. Az IFCE formakörbe tartozó fenotípusok és az ESES/LKS egy spektrumba sorolása az utóbbi idők fejleménye. 2005-ben tettünk először kísérletet arra, hogy egységes spektrum epilepszia koncepciót alakítsunk ki ezekre a periszilván epilepsziákra[2]. 2009-ben *Fejerman*[53] atípusos rolandikus epilepszia néven különítette el azokat a formákat, amelyek kórlefolyása eltér a tradicionálisan jóindulatú kimeneteltől. A malignusabb fejlemények kialakulásának aránya egyelőre nem ismert; amennyiben kialakulnak, 15%-ban különböző súlyosságú tartós kognitív leépüléshez vezethetnek. A leépülés paradox módon, regionális tüskézéssel függ össze, valószínűleg a NREM-alvás lassú hullámaival való interferencia okozza[54–57].

Ez a spektrum a periszilván humán kommunikációs network (PN) epilepsziája. Az ide tartozó tünetegyüttesekben közös tünetek mutatkoznak egy súlyossági kontinuum mentén **(5. ábra)**. A spektrumepilepsziák közösek abban is, hogy az interictalis jelenségek nagyfokú alvási potenciációja észlelhető bennük (rolandikus epilepsziában lásd *Clemens* és munkatársai 1987-es munkáját[58]), ami a többi tünettel is kongruens súlyossági sorrendbe rendezhető, és a kognitív károsodás is arányos az alvásban kialakuló tüskézés fokával, kiterjedésével és idejével[54]. A közös spektrumba tartozó különböző fenotípusok közös genetikával rendelkeznek[59], és az életkori ablak, amiben kora gyermekkorban mutatkoznak, átfedő az egyes szindrómákban.

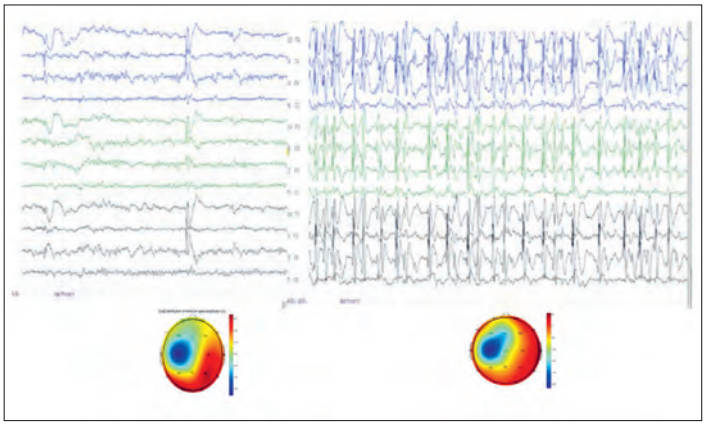
Gyakorlati vonatkozásai és heurisztikus jelentősége miatt a periszilván epilepsziás hálózat több vonatkozásban is a gyermekepilepsziák kulcsponti kérdésévé vált az utóbbi években, sokéves elhanyagolás után. 2016-ban nagy jelentőségű nemzetközi konferenciát szerveztek klinikusok és agykutatók részvételével „Az idiopathiás fokális gyermekkori epilepsziák, az elveszett törzs” címmel[60].

A genetikai változatok közös EEG-endofenotípusa a centrotemporalis meredek hullám jelenség (CTS), ami epilepszia nélkül is megfigyelhető az figyelemzavaros hiperaktivitásos (ADHD) gyermekpopulációban[61–63] és autizmus spektrumban[64, 65] is alvásban. Normálgyermekekben is megfigyelhető 2–4%-ban[66, 67]. NREM-ben a kisülések mindig gyakoribbá és jellegzetesebbé válnak. A CTS három változatban figyelhető meg. Mutatkozhat nem epilepsziás gyermekekben, ilyenkor (még?) nem kapcsolódik ripple-ekkel. Típusosan látjuk RE-ben (és PS szindrómában), gyakoribb és magasabb feszültségű ripple-ekkel társul ESES-ben és LKS-ben[68]. Azokban a gyermekekben, akiknél később ESES/LKS fejlődik ki, az alvásgörbékben ugyanolyan elektromorfológiájú CTS-kisülések regisztrálhatók, mint amilyeneket a malignizált változatokban ébren is látunk a spektrális együvé tartozásuknak megfelelően[69, 70] **(6. ábra)**. A CTS-kisülések alvásbeli potenciációja azonos mértékűnek látszik epilepsziával és epilepszia nélkül is[71]. A malignizált változatokban az

EEG-tünetek fokozatos regressziója is az eredeti interictalis jelenségek visszaállását mutatja (**7. ábra**).

A közelmúltban *Mirandola*[72] és munkatársai közölték egy 13 éves fiú klinikai tüneteit és kivizsgálási adatait. A fiúnak enyhe kognitív panaszai voltak, tanulási nehézség, olvasási, írási és számolási zavar formájában. Nem voltak epilepsziás rohamai, de jobb dominanciájú bilaterális független CTS-kisüléseket regisztráltak, amelyek jóval gyakoribbá váltak NREM-alvásban, de nem érték el azt a fokot, hogy az állapotot ESES-nek minősítsék. Funkcionális MR-vizsgálat éber állapotban jobb oldali BOLD szignál növekedést mutatott a szenzoromotoros kéregben, míg NREM-alvásban nagy kiterjedésű CTS-függő corticosubcorticalis BOLD hálózat rajzolódott ki a PN-ben és a kapcsolt thalamicus struktúrákban. Ez az eset jól mutatja, hogy a CTS kiterjedt hálózatokat kapcsolhat össze epilepsziás tünetek nélkül is, és hogy a CTS jelenség sokkal nagyobb jelentőségű, mint ahogy azt korábban véltük.

Jelenleg azt gondolhatjuk a CTS-ről, hogy kérgi immaturitást jelez, ami a lokális excitabilitás fokozódásával jár[73, 74]. Ez összevág azokkal a vizsgálatokkal, amelyek kéregfejlődési zavart mutatnak ki RE-ben[75] és azzal is, hogy az IFCE-ben kimutatott génmutációk a kéregfejlődésében játszanak szerepet. A CTS megmaradhat ebben a stádiumban, illetőleg pubertás után nyom nélkül eltűnik, de ha ripple-ek is keletkeznek, akkor epilepsziás munkamód alakul ki, és ha ez tovább fokozódik, úgy malignus encephalopathiák (ESES/LKS) alakulnak ki. NREM-alvásban ugyanis az agyi fejlődés flexibilis gyermekkori időszakában az érintett PN-ben szintén fokozott excitabilitás alakulhat ki. A CTS kisüléseken ülő ripple-ek mennyiségi mérőszámai arányosak az adott részszindróma súlyosságával. Az egyes szindrómák csak a kritikus időablakban okoznak tüneteket, de az ESES/LKS-ben tapasztalható nagymérvű tüskézés, ha 18 hónapnál hosszabb ideig fennmarad, irreverzibilis kognitív károsodást okoz[70, 76].



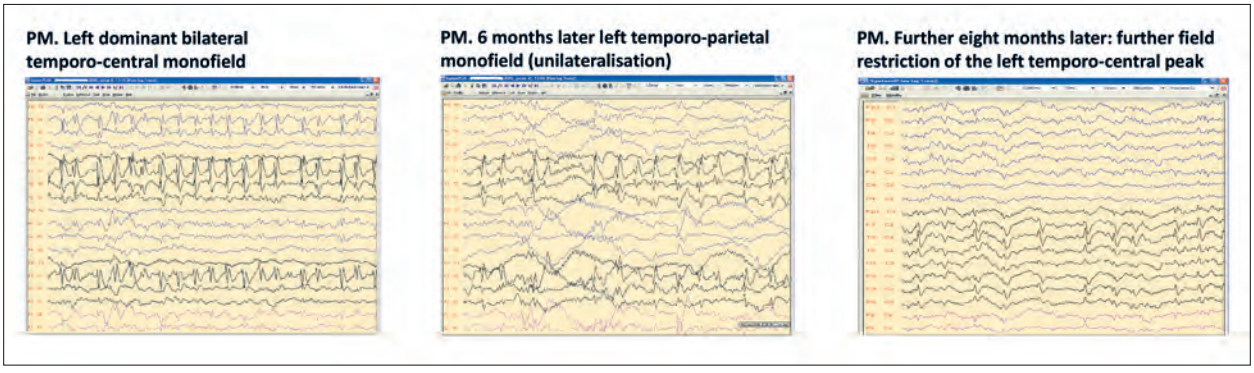
6. ábra. *Ugyanazon IFCE-beteg gyermek EEG-je ébren (baloldalt) fokális CTS-kisülésekkel, és NREM-alvásban (jobboldalt) kiterjedt interictalis kisülésekkel mindkét félteke felett. A kisülések amplitúdó map-je azonos elhelyezkedésű dipolra utal ébren és alvásban. (Ébren 10, alvásban 120 kisülés átlagát látjuk)*

Nem tudjuk még, hogy az egyes spektrumváltozatok predeterminált genetikus scriptek, vagy az epilepsziás encephalopathiák kritériumának megfelelően[77] az epilepsziás mechanizmus önmagát erősítő kaszkádjai alakítják ki azokat, esetlegesen még nem ismert egyéb tényezők hatására keletkeznek.

A CTS jelenség kulcsfontosságúnak látszik, és további kutatást igényel a fejlődési immaturitás, az epilepsziás excitabilitás és az alvási plasztikus funkciók összefüggésében.

Összefoglalás

Az ismertetett rendszer-epilepsziák példák arra, hogy az agyi fejlődés korai, illetőleg kulcsfontos-



7. ábra. *A kisülések topológiája egy betegben az ESES visszahúzódásának időszakaszából. A felvételek a javulás egyes szakaszait rögzítik. Látható, hogy az első felvételen még bal túlsúlyú kétoldali temporocentrális kisülések 14 hónap alatt fokozatosan a bal temporocentrális területre húzódtak vissza*

ságú szakaszaiban az agyi plaszticitásban szerepet játszó alvásritmusok epilepsziás irányban túlgerjeszthetők, és a plaszticitás exaggerációja révén a plasztikus funkciók átmeneti vagy tartós epilepsziás változatai alakulhatnak ki. Ennek következményei általános vagy speciális krónikus kognitív zavarok is lehetnek, amelyeket az epilepsziás működészavar alakít ki, de lényegük az alvási plasztikus funkciók károsodásából, a szinaptikus homeosztázis zavarából ered. Ez tehát az agyi strukturális károsodáson és az epilepsziás izgalom ismert lehetséges károsító hatásán túlmenően az epilepsziákhoz társuló kognitív zavarok kialakulásának felismerhető útja.

IRODALOM

1. *Lomo T.* Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. Scandinavian Congress of Physiology. Acta Physiologica Scandinavia 1966;(Suppl. 277):128.
2. *Bliss TVP, Lomo T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. Journal of Physiology 1973;232:357-74. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273
3. *Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK.* A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp Neurol 1969;25(3):295-330. https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9
4. *Buzsáki G.* Hippocampal sharp waves: their origin and significance, Brain Res 1986;398(2):242-52. https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91483-6
5. *Buzsáki G.* Hippocampal sharp waves: their origin and significance. Brain Res 1986;398:242-52. https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91483-6
6. *Steriade M.* Neuronal substrates of sleep and epilepsy. Cambridge University Press; 2003. pp. 259.
7. *Borbély AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehman D.* Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG poer density in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981;51(5):483-95. https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90225-x
8. *Borbély AA, Achermann P.* Sleep homeostasis and models of sleep regulation. J Biol Rhythms 1999;14(6):557-68.
9. *Achermann P, Dijk DJ, Brunner DP, Borbély AA.* A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. Brain Res Bull 1993;31(1-2):97-113. https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90016-5
10. *Kattler H, Dijk DJ, Borbély AA.* Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. J Sleep Res 1994;3:159-64. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00123.x
11. *Vyazovskiy V, Borbély AA, Tobler I.* Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. J Sleep Res 2000;9, 367-71. https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00230.x
12. *Tononi G, Cirelli C.* Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. Brain Res Bull 2006;62:143-50.
13. *Huber R, Hill SL, Holladay C, Biesiadecki M, Tononi G, Cirelli C.* Sleep homeostasis in *Drosophila melanogaster.* Sleep 2004;15;27(4):628-39. https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.628
14. *Tononi G, Cirelli C.* Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med Rev 2006;0:49-6. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002
15. *Chrobak JJ, Buzsáki G.* Operational dynamics in the hippocampal-entorhinal axis. Neurosci Biobehav Rev 1998;22:303-10. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(97)00016-x
16. *Csicsvári J, Hirase H, Czurkó A, Mamiya A, Buzsáki G.* Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and inter neurons in the behaving rat. J Neurosci 1999;1:274-87. https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-01-00274.1999
17. *Schlingloff D, Káli S, Freund TF, Hájos N, Gulyás AI.* Mechanisms of sharp wave initiation and ripple generation. J Neurosci 2014;34:11385-98. https://doi.org/10.1523/jneurosci.0867-14.2014
18. *Gulyás AI, Freund TT.* Generation of physiological and pathological high frequency oscillations: the role of per isomatic inhibition in sharp-wave ripple and interictal spike generation. Curr Opin Neurobiol 2015;31:26-32. https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.020
19. *Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsáki G, Zugaro MB.* Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. Nat Neurol Sci 2009;12:1222-3. https://doi.org/10.1038/nn.2384
20. *Roux L, Hu B, Eichler R, Stark E, Buzsáki G.* Sharp wave ripples during learning stabilize the hippocampa Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. Nat Neurosci 2017;20:845-53. https://doi.org/10.1038/nn.4543
21. *Nádasdy Z.* Spike sequences and their consequences. J Physiol Paris 2000;94:505-24.
22. *Foster DJ, Wilson MA.* Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. Nature 2006;440:680-3. https://doi.org/10.1038/nature04587
23. *Ji D, Wilson MA.* Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. Nat Neurosci 2007;10:100-7. https://doi.org/10.1038/nn1825
24. *Clemens Z, Mölle M, Eross L, Jakus R, Rásonyi G, Halász P, Born J.* Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. Eur J Neurosci 2011;33(3):511-20. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07505.x
25. *Rasch B, Born J.* About sleep's role in memory. Physiol Rev 2013;93:681-766.
26. *Buzsáki G, Horváth Z, Urioste R, Hetke J, Wise K.* High-frequency network oscillation in the hippocampus. Science 1992;256(5059):1025-7. https://doi.org/10.1126/science.1589772
27. *Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, Fried I, Buzsaki G.* High-frequency oscillations in human brain. Hippocampus 1999;9: 137-42. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1063(1999)9:2< 137::aid-hipo5>3.3.co;2-s

28. *Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K, Cimbalnik J, van 't Klooster MA, Rampp S, et al*. High-frequency oscillations: The state of clinical research. Epilepsia 2017;58:1316-29. https://doi.org/10.1111/epi.13829
29. *Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jhung D, Fried I, Engel J Jr*. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. Ann Neurol 2004;56(1):108-15. https://doi.org/10.1002/ana.20164
30. *Bagshaw AP, Jacobs J, LeVan P, et al.* Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. Epilepsia 2009;50:617-28. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01784.x
31. *Terzano MG, Mancia D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L*. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. Sleep 1985; 8(2):137-45. https://doi.org/10.1093/sleep/8.2.137
32. *Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG*. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. Clin Neurophysiol 2000;111(Suppl 2):S39-46. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00400-4
33. *Nobili L, Ferrillo F, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, De Negri, E, et al.* Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. Clin Neurophysiol 1999;110:39-46. https://doi.org/10.1016/s0168-5597(98)00041-0
34. *Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, De Negri E, Gaggero R, et al.* Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWSS syndrome: relationship with sigma and delta activities. Epilepsy Res 2001;44:119-28. https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00191-7
35. *Beelke M, Nobili L, Baglietto MG, De Carli F, Robert A, De Negri E, et al.* Relationship of sigma activity to sleep interictal epileptic discharges: a study in children affected by benign epilepsy with occipital paroxysms. Epilepsy Res 2000;40:179-86. https://doi.org/10.1016/s0920-1211(00)00131-5
36. *Huguenard JR, McCormick DA*. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. Trends Neurosci 2007;30:350-6. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.007
37. *Bal T, von Krosigk M, McCormick DA*. Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret LGNd in vitro. J Physiol 1995;483(3):641-63. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020612
38. *Bal T, von Krosigk M, McCormick DA*. Role of the ferret perigeniculate nucleus in the generation of synchronized oscillations in vitro. J Physiol 1995;483.3:665-85. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020613
39. *Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, et al*. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. Brain 2004;127:1127-44. https://doi.org/10.1093/brain/awh136
40. *Moeller F, LeVan P, Muhle H, Stephani U, Dubeau F, Siniatchkin M, et al*. Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI. Epilepsia 2010;51(10):2000-10. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02698.x
41. *Halász P, Szűcs A*. Epilepsies, Sleep and Cognitive Impairment. Elsevier; 2018.
42. *van Luijtelaar, et al.* Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). Curr Med Chem 2014. https://doi.org/10.2174/0929867320666131119152913
43. *Powell KL, et al*. Seizure expression, behavior, and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg. Epilepsia 2014. https://doi.org/10.1111/epi.12840
44. *Halász P*. The role of non-specific phasic activation in regulation of sleep and the generalized epilepsy with spike-wave pattern. 1982. Doctorial thezis.
45. *Stevens JR, Kodama H, Lonsbury B, Mills L*. Ultradian characteristics of spontaneous seizure discharges recorded by radio telemetry in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1971;31:313-25. https://doi.org/10.1016/0013-4694(71)90227-6
46. *Halász P, Dévényi É*. Petit mal absence in night-sleep with special reference to transitional sleep and REM periods. Acad Med Hung 1974;31:31-45.
47. *Halász P, Filakovszky J, Vargha A, Bagdy G*. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4 x 24 h continuous long term EEG monitoring study. Epilepsy Res 2002; 51(1-2):123-32. https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00123-7
48. *Rajna P, Lona C*. Sensory stimulation for inhibition of epileptic seizures. Epilepsia 1989;30(2):168-74. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05450.x
49. *Gelinas JN, Khodagholy D, Thesen T, Devinsky O, Buzsáki G*. Interictal epileptiform discharges induce hippocampal-cortical coupling in temporal lobe epilepsy. Nat Med 2016; 22(6):641-8. https://doi.org/10.1038/nm.4084
50. *Frauscher B, Bernasconi N, Caldairou B, von Ellenrieder N, Bernasconi A, Gotman J, et al*. Interictal Hippocampal Spiking Influences the Occurence of Hippocampal Sleep Spindles. Sleep 2015;38:1927-33. https://doi.org/10.5665/sleep.5242
51. *Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A*. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2000;41(5):564-70. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00210.x
52. *Halász P, Kelemen A, Clemens B, Saracz J, Rosdy B, Rásonyi G. et al*. The perisylvian epileptic network. A unifying concept. Ideggyogy Sz 2005;20(58):21-31. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.003
53. *Fejerman N*. Atypical rolandic epilepsy. Epilepsia 2009;50 (Suppl. 7):9-12. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02210.x
54. *Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Giustina ED, Rubboli G*. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". Epilepsia 2009;50 (Suppl. 7):4-8. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02209.x
55. *Bölsterli B.K, Schmitt B, Bast T, Critelli H, Heinzle J, Jenni OG, Huber R*. Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES). Clin Neurophysiol 2011;122:1779-87. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.01.053
56. *Bölsterli BK, Gardella E, Pavlidis E, Wehrle FM, Tassinari CA, Huber R, et al*. Remission of encephalopathy with status epilepticus (ESES). during sleep renormalizes regulation of slow wave sleep. Epilepsia 2017;58:1892-901. https://doi.org/10.1111/epi.13910
57. *Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA*. Night-time unravelling of the brain web: impaired synaptic downscaling in ESES-the Penelope syndrome. Clin Neurophysiol 2011; 122:1691-2. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.027
58. *Clemens B, Majoros E*. Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. Epilepsia 1987;28(1):24-7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb03617.x

59. *Lesca G, Rudolf G, Szepetowski P.* Recent progress in the genetics of „idiopathic childhood focal epilepsies. In Pal et al. (Idiopathic focal epilepsies the „lost tribe". Epileptic Disord 2016;18(3):252-88.
https://doi.org/10.1684/epd.2016.0839
60. *Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, et al.* Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". Epileptic Disord 2016;18:252-88.
61. *Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH.* Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. Epilepsia 2003;44(9):1241-4.
https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.13403.x
62. *Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, Aricò I, Cedro C, Condurso R, et al.* Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. Epilepsy Res 2007;75:130-7.
https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.05.007
63. *Danhofer P, Pejčochová J, Dušek L, Rektor I, Ošlejšková H.* The influence of EEG-detected nocturnal centrotemporal discharges on the expression of core symptoms of ADHD in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): A prospective study in a tertiary referral center. Epilepsy Behav 2018;79:75-81.
https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.007
64. *Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P.* EEG features and epilepsy in patients with autism. Brain Dev 1995;17(3):169-74.
https://doi.org/10.1016/0387-7604(95)00019-8
65. *Nass R, Devinsky O.* Autistic regression with rolandic spikes. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1999;12: 193-7.
66. *Eeg-Olofsson O, Petersén I, Selldén U.* The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. Neuropadiatrie 1971;2(4):375-404.
https://doi.org/10.1055/s-0028-1091791
67. *Addis L, Lisa J. Strug LJ, Pal DK.* The genetics of centrotemporal sharp waves, In: Idiopathic focal epilepsies: the „lost tribe", Epileptic Disorder 2016;18(3):252-88.
68. *Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, Inoue T, Oka M, Ohtsuka Y.* High frequency oscillation in idiopathic partial epilepsy of childhood. Epilepsia 2011;52(10):1812-9.
https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03169.x
69. *Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A.* A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. Epilepsia 2005;46(4):524-33.
https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.45004.x
70. *Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B.* Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia 2009;50:1517-24.
https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01891.x
71. *Dalla Bernardina B, Tassinari CA, Dravet C, Bureau M, Beghini G, Roger J.* Benign focal epilepsy and "electrical status epilepticus" during sleep. Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1978;8(3):350-3.
72. *Mirandola L, Cantalupo G, Vaudano AE, Avanzini P, Ruggier A. Pisani F, et al.* centrotemporal spikes during NREM sleep: The promoting action of thalamus revealed by simultaneous EEG and fMRI coregistration. Epilepsy Behav Case Rep 2013;1:106-9.
https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2013.06.005
73. *Doose H, Baier WK.* Benign partial epilepsy and related conditions: multifactoral pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. Eur J Pediatr 1989; 149:152-8.
https://doi.org/10.1007/bf01958268
74. *Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP.* Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiat 1993;56:2-5.
https://doi.org/10.1136/jnnp.56.1.2
75. *Kim EH, Yum MS, Shim WH, Yoon HK, Lee YJ, Ko TS.* Structural abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). Seizure 2015 ;27:40-6.
https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.027
76. *García-Peñas JJ.* Interictal epileptiform discharges and cognitive impairment in children. Rev Neurol 2011;1(52 Suppl 1):S43-52.
77. *Cross JH, Guerrini R.* The epileptic encephalopathies. Handb Clin Neurol 2013;111:619-26.

AZ EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE HASZNÁLATA ÉS A MOTOROS KÉPESSÉGEK VIZSGÁLATA SCLEROSIS MULTIPLEXES BETEGEKBEN

FÜVESI Judit

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Szeged

Hungarian | https://doi.org/10.18071/isz.72.0317 | www.elitmed.hu

THE EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE SCORING IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS
Füvesi J, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):317–323.

Sclerosis multiplexes betegeknél vezető tünet a járászavar. A mozgáskorlátozottság értékelésére kezdetben a sclerosis multiplex klinikai vizsgálataiban használták az Expanded Disability Status Scale-t (EDSS), azonban alkalmazása a klinikai gyakorlatban is egyre jobban elterjedt. Az EDDS használata az új diagnosztikus kritériumok, az új kórforma-klasszifikáció és a terápia hatékonyságának követésére ma már elengedhetetlen. Az EDSS standardizált neurológiai vizsgálaton alapul, de azokra a tünetekre összpontosít, amelyek gyakran fordulnak elő sclerosis multiplexben. Hét funkcionális rendszert értékel a vizsgálat alapján: vizuális, agytörzs, piramispálya, cerebellaris, szenzoros, bél-/hólyag-működés és agyi funkcionális rendszert. A funkcionális rendszerekben adott pontszámok és a járástávolság felmérése alapján határozható meg a teljes EDSS-pontszám. Az újabb verziókban bevezették az „Ambulation score" fogalmát. A teszt ezen része az egyoldali vagy kétoldali támaszték szükségessége mellett a megtett maximális távolságot is méri. Az EDSS alapját képező standardizált neurológiai vizsgálat reprodukálhatóságának javítására szolgál a Neurostatus/EDSS tréning módszer. A járást felmérő tesztek közül a Timed-25 Foot Walk Test és az önkitöltős 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale alkalmas a járásteljesítmény rutinfelmérésére. A Timed-25 Foot Walk Testen észlelt több mint 20%-os növekedés tekinthető szignifikáns változásnak a járásban.

Keywords: *sclerosis multiplex, EDSS, járásvizsgálat*

Gait disturbance is a major symptom in patients with multiple sclerosis. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was first used in clinical trials of multiple sclerosis for the assessment of disability, however it has become more and more widely used in clinical practice as well. Nowadays its use is essential in application of the new diagnostic criteria, the new clinical form classification and in monitoring the efficacy of therapies. EDSS is based on a standardised neurological examination, but focuses on those symptoms that are frequent in multiple sclerosis. Based on the examination it assesses seven functional systems: visual, brainstem, pyramidal, cerebellar, sensory, bowel-bladder and cerebral functions. EDSS scores can be determined based on the scores given in the functional systems and on testing the walking distance. In newer versions the "Ambulation score" has been added. This chapter clarifies the scores based on the maximal walking distance and the need for a walking aid to walk this distance. The Neurostatus/EDSS training method improves the reproducibility of the standardised neurological examination that forms the basis of the EDSS scoring. Of the tests assessing walking, the Timed-25 Foot Walk Test and the self-administered 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale are suitable for routine evaluation of walking performance. An increase of more than 20% in the Timed-25 Foot Walk may be considered a significant change in gait.

Kulcsszavak: *multiple sclerosis, EDSS, walking tests*

Levelezési cím (correspondence): Dr. FÜVESI Judit, Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: judit.fuvesi@gmail.com

Érkezett: 2019. január 14. Elfogadva: 2019. augusztus 14.

Sclerosis multiplexes (SM-) betegeknél vezető tünet a járászavar. *Tintoré* és munkatársai online felmérésében az SM-betegek egészségügyi ellátásának jelenlegi állapotát vizsgálták az SM-betegek és az SM-betegeket kezelő neurológusok szempontjából[1]. A betegek csaknem egyötöde kellemetlennek érezte, ha a járászavarról (19%), a tremorról (19%) vagy az izomfeszülésről (18%) kellett

beszélnie. Ugyanakkor a neurológusoknak csak 2-3%-a azonosította a járászavart, a tremort és az izomfeszülést mint kényes témát. Ezzel szemben túlbecsülték a betegek kellemetlen érzését az olyan érzékeny tünetek említésével kapcsolatban, mint a szexuális funkciózavar, a húgyhólyag/bélműködési problémák, a hangulati ingadozás és a kognitív/memória/koncentrációs problémák.

A motoros képességek vizsgálata, felmérése túlmutat a rutin neurológiai vizsgálaton. A mozgáskorlátozottság értékelésére kezdetben az SM klinikai vizsgálataiban használták az Expanded Disability Status Scale-t (EDSS)[2], azonban alkalmazása a klinikai gyakorlatban is egyre jobban elterjedt. Használata az új diagnosztikus kritériumok, az új kórforma (fenotípus) -klasszifikáció és a terápia hatékonyságának követésére ma már elengedhetetlen. A rutin neurológiai vizsgálat részeként és az EDSS pontos felvételéhez is szükséges a betegek járásképességének felmérése. Legelterjedtebb az 500 méteres távolság megtételének vizsgálata, melynél feljegyezzük, hogy mennyi idő alatt és ha szükséges, milyen segédeszköz (bot, mankó, járókeret, rollátor) használatával képes a beteg ezt a távolságot megtenni. Rögzítésre kerül, amennyiben ennél kevesebb a maximális járástávolság. A járástávolság mellett a járás sebessége is fontos tényező a mindennapi élet szempontjából, ezt méri a Timed-25 Foot Walk Test. Ez a járásteszt a Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) klinikai felmérés részét képezi, ami három kulcsfontosságú SM klinikai dimenziót mér fel: lábfunkció/járás, kar/kéz funkció és kognitív funkció[3]. A mozgást, járást jelentősen befolyásolja a spasticitas, ami gyakori tünet SM-ben. Ennek felmérésére használatos az Asworth- és a módosított Asworth-skála[4].

Az EDSS standardizált neurológiai vizsgálaton alapul, de azokra a tünetekre összpontosít, amelyek gyakran fordulnak elő SM-ben. Hét funkcionális rendszert értékel a vizsgálat alapján: vizuális, agytörzs, pyramispálya, cerebellaris, szenzoros, bél-/hólyagműködés és agyi funkcionális rendszer (depresszió, fatigue, kognitív funkciózavar)[5]. A funkcionális rendszerekben adott pontszámok és a járástávolság felmérése alapján határozható meg a teljes EDSS-pontszám. Az EDSS-skála 0-tól 10 pontig terjed, 1 pont felett 0,5 pontos emelkedésekkel, ahol 0 a teljesen normál neurológiai status és 10 az SM miatti halál. EDSS 0 és 4 pont között a skála főleg a Funkcionális Rendszer pontszámokon alapul. EDSS 4 felett az értékelést elsősorban a járásképesség és a pihenés nélkül megtett távolság határozza meg. Például EDSS 4 pont esetén a beteg segédeszköz és pihenés nélkül képes legalább 500 métert gyalogolni, míg EDSS 6 pont esetén legalább 100 méter megtételéhez egyoldali támaszték (bot vagy mankó) szükséges. Az újabb verziókban bevezették az „Ambulation score" fogalmát, ami 0–12 pontig terjed. A skála ezen része különösen az EDSS 6,0 és 6,5 pont differenciálásában fontos, az egyoldali vagy kétoldali támaszték szükségessége mellett az így megtett maximális távolság eseteit is részletezi a pontozás megkönnyítéséhez.

Az EDSS alapját képező standardizált neurológiai vizsgálat reprodukálhatóságának javítására szolgál a Neurostatus/EDSS tréning módszer. Fontos, hogy a különböző vizsgálóorvosok ugyanazt a tünetet azonos pontszámmal értékeljék (interrater megbízhatóság), és az is, hogy ugyanazon orvos a különböző vizsgálatai során azonos elvek szerint pontozzon (intrarater megbízhatóság). Ezt a célt szolgálja a standardizált vizsgálati lap (Neurostatus Scoring Sheet) és az ehhez szükséges részletes definíciókat tartalmazó könyvecske[5]. 2004 óta a Neurostatus e-Testet használják világszerte a multicentrikus klinikai vizsgálatokban az EDSS-értékelő orvosok felkészültségének felmérésére és igazolására. A felkészülést a Neurostatus.net független internetes platform és a hozzá kapcsolódó interaktív DVD teszi lehetővé.

EDSS a klinikai vizsgálatokban

A relapszusráta mellett szinte mindegyik klinikai vizsgálatban másodlagos végpontként értékelik az EDSS-változást. Ilyen végpont lehet többek közt:

A mozgáskorlátozottság súlyosbodásáig eltelt idő: romlás az EDSS-pontszámban három, illetve hat hónapnál megerősítve; a mozgáskorlátozottság javulásáig eltelt idő: javulás az EDSS-pontszámban három, illetve hat hónapnál megerősítve; a három, illetve hat hónapnál megerősített mozgáskorlátozottság-progresszió kockázata; vagy a NEDA (= no evidence of disease activity, nincs betegségaktivitás) betegek aránya az 1. és a 2. év végén, aminek szintén része az EDSS-progresszió-mentesség.

EDSS a klinikai gyakorlatban

Az SM új klinikai fenotípus felosztása[6] két fő SM fenotípust különböztet meg: a relapszáló-remittáló és a progresszív betegségformát. A betegségaktivitás meghatározásakor a klinikai relapszusok és az MRI-n látott aktivitás figyelembevétele feltétlenül szükséges. A klinikailag izolált szindrómát (CIS) az SM fenotípusspektrum részének tekintik, amit követni kell, hogy a későbbi betegséglefolyást meg-

határozzuk. A radiológiailag izolált szindrómát (RIS) nem tekintik az SM fenotípusspektrum részének; a betegnek nincs klinikai tünete, panasza és az MRI-lelet önmagában nem elegendő az SM diagnózis felállításához.

A CIS és az RR kórforma is lehet aktív és nem aktív a klinikai (relapszusok) és/vagy MR-aktivitás alapján **(1. ábra)**. A progresszív betegség felosztható primer progresszív (kezdettől fogva progresszív mozgáskorlátozottság-felhalmozódás) és szekunder progresszív formára (a kezdeti relapszáló betegséglefolyást követően alakul ki a mozgáskorlátozottság progresszív felhalmozódása). Mindkét progresszív betegségfenotípus esetén négy csoportot különíthetünk el az aktivitás és a mozgáskorlátozottság progressziója alapján **(2. ábra)**.

A 2017-ES MCDONALD DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMRENDSZER

Az új kórformabeosztás és a 2017-es módosított McDonald diagnosztikus kritériumrendszer[7] alkalmazásához elengedhetetlen a betegek rendszeres klinikai és MRI-követése, a rendszeres neurológiai kontrollvizsgálat.

Az új ajánlás szerint a diagnózis idején meg kell határozni egy előzetes kórformát (relapszáló-remittáló, primer progresszív vagy szekunder progreszszív), és meg kell határozni, hogy a lefolyás aktív vagy nem, progresszív vagy nem az előző év kórtörténete alapján. A fenotípust időszakosan felül kell vizsgálni a felhalmozódott információ alapján. Külön kiemelés tárgyalja a primer progresszív SM diagnosztizálásának klinikai vonatkozását (az MR- és liquorkritériumok mellett): primer progresszív SM diagnosztizálható azoknál a betegeknél, akiknél egy év mozgáskorlátozottság-progresszió van (retrospektív vagy prospektív módon meghatározva) a klinikai relapszusoktól függetlenül.

A fizikai állapotváltozás megítélésekor a hosszas neurológiai statusleírások összehasonlítása még egyes betegek esetén is nehézkes. Ezt könnyíti meg az EDSS pontozó rendszer használata, ami a különböző eltéréseket pontozza, és egy összefoglaló pontszámmal jellemzi a beteg fizikális állapotát. Ez megkönnyíti a hosszú távú követést és a progreszszió felismerését.

A TERÁPIÁS CÉL, A NEDA(-3, -4) RÉSZE AZ EDSS-PROGRESSZIÓ-MENTESSÉG

Az SM kezelésében az új terápiás cél az, hogy ne legyen egyáltalán betegségaktivitást bizonyító klinikai tünet és MRI-jel, azaz a hosszú távú remisszió elérése. A „no evidence of disease activity” (NEDA)[8, 9], magyarul „nincs jele a betegségaktivitásnak” eléréséhez új terápiás stratégia követése szükséges.

1. ábra. *2013-as sclerosis multiplex fenotípus-leírások: relapszáló-remittáló betegséglefolyás (módosítva, Lublin és munkatársai alapján[6])*

Klinikailag izolált szindróma	Nem aktív
	Aktív*
Relapszáló-remittáló betegség	Nem aktív
	Aktív*

*Aktivitás: klinikai relapszusok és/vagy MRI (gadolíniumhalmozó MRI-laesiók; új/növekvő T2-laesiók)

2. ábra. *2013-as sclerosis multiplex fenotípus-leírások: progresszív betegséglefolyás (módosítva, Lublin és munkatársai alapján[6])*

Primer progresszív (kezdettől fogva fokozatos mozgáskorlátozottság-felhalmozódás)	Aktív* és progrediáló#
↑ Progresszív betegség	Aktív*, de progresszió nélkül
↓ Szekunder progresszív (kezdeti relapszáló betegség utáni fokozatos mozgáskorlátozottság-felhalmozódás)	Nem aktív, de progrediáló#
	Nem aktív és progresszió nélkül (stabil betegség)

*Aktivitás: klinikai relapszusok és/vagy MRI (gadolíniumhalmozó MRI-laesiók; új/növekvő T2-laesiók)
#Progresszió: legalább évenkénti klinikai vizsgálattal mérve

A NEDA4 definíciója:

– Klinikailag igazolt relapszus hiánya.

– Új vagy növekvő T2-laesiók hiánya.

– A hat hónapnál megerősített EDSS-pontérték növekedése < 1,5 pont, ha a kiindulási EDSS 0, vagy <1,0 pont, ha a kiindulási EDSS ≥1, vagy < 0,5 pont, ha a kiindulási EDSS > 5,0.

– Az éves agyvolumen-csökkenés nem nagyobb, mint 0,4%.

A NEDA4 mint terápiás cél a relapszusok, a mozgáskorlátozottság és az MRI-aktivitás rendszeres monitorozását teszi szükségessé.

EDSS – gyakorlati megfontolások

A funkcionális rendszerekben adott pontszámok és a teljes EDSS-pontszám kizárólag SM-mel összefüggő tüneteket vehet figyelembe. Vannak teljesen nyilvánvaló esetek, például átmeneti immobilizációt okozhat egy végtagtörés, illetve végleges károsodásra példa a végtag-amputáció. Ezeket nem vesz-

Visual FS	Visual acuity worse eye	Visual acuity better eye	Visual fields	Scotoma	* Disc pallor
0	1.0	1.0	0	0	0
1	0.68 – 0.99	> 0.67	1	1	1
2	0.34 – 0.67	> 0.33			
3	0.21 – 0.33	> 0.33	2	2	
4	0.10 – 0.20	> 0.33	3		
	0.21 – 0.33	0.21 – 0.33	3		
5	0.00 – 0.09	> 0.33			
	0.10 – 0.20	0.10 – 0.33			
6	0.00 – 0.09	0.00 – 0.33			

Combinations of the respective shaded values or each single value out of Visual acuity, Visual fields, Scotoma and Disc pallor scores defines the upper limit of respective FS score. E.g. disc pallor or a minor scotoma may only have an impact on FS score 1. Visual acuity is always best corrected value.

NOTE:
When determining the EDSS step, the Visual FS score must be converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Visual FS Score	4	3	3	2	2	1

3. ábra. *Vizuális Funkcionális Rendszer*

szük figyelembe a pontozás során, de rögzíteni kell a neurostatuslapon. Ezenkívül társbetegségek, mint például a térdízületi arthrosis miatti járászavar, vagy a prostatahyperplasia miatti vizelettartási zavar esetén is át kell gondolni, hogy az adott tünetet az SM okozza-e.

Általános pontozási elv a funkcionális rendszerekben (FS), hogy „csak tünet” értékelést adjunk abban az esetben, ha a vizsgálat során olyan tünetet észlelünk, ami a betegnek nem okoz panaszt. Az 1 pont azt jelenti, hogy a beteg nincs tudatában a károsodásnak, és a károsodás vagy tünet a mindennapi tevékenységet nem zavarja. Ezen általános szabály nem vonatkozik a Vizuális, a Bél/Hólyagműködés és az Agyi Funkcionális rendszerre.

A teljes EDSS-pontszám nem lehet alacsonyabb, mint bármelyik FS-pontszám, kivéve a Vizuális és a Bél/Hólyagműködés FS-t, amelyeket konvertálni kell **(3. ábra)**. A tényleges károsodás alapján adott pontot a megadott séma alapján vagy változatlanul hagyjuk, vagy alacsonyabb pontszámra váltjuk ennél a két FS-pontozásnál.

EDSS 0-tól 1,5 pont csak abban az esetben adható, ha a járásképesség „korlátlan”. EDSS 2,0-től 4,0 pont csak olyan betegeknek adható, akik legalább a „teljesen járóképes” (legalább 500 métert képes gyalogolni) kritériumot teljesítik. Ha a járásképességet „korlátozott”-nak értékeljük, a pyramis- vagy a cerebellaris FS-pontszám legalább 2 kell, hogy legyen. EDSS 5,5 pont, vagy a feletti pontszám esetén teljes mértékben a járásképesség, a járáshoz szükséges segédeszköz- vagy a kerekesszék-használat határozza meg a pontszámot.

A FUNKCIONÁLIS RENDSZEREK VIZSGÁLATA

Vizuális funkció

Alapértelmezetten a látásélességet a Snellen-táblával vizsgáljuk, de lehetőség van a korrigált közellátás vizsgálatára is. Amennyiben ezt választjuk, jelezni kell, és a kontrollvizsgálatok során konzekvensen ezt alkalmazni. Létezik többféle ingyenes, telefonra letölthető applikáció is, amelyek a klasszikus Snellen-tábla hiányában legalább egy gyors látásélesség szűrésre alkalmasak: például EyeChart HD – Vision Screening[10].

Pyramisfunkciók

A funkcionális rendszer pontszámnál több hibalehetőség is van. A járásképességnél leírtakat itt is figyelembe kell venni – ha a beteg járásképessége nem korlátlan, akkor a pyramis-FS-pontszám legalább 2 kell, hogy legyen akkor is, ha nincs definitív paresis. A magasabb pontszámoknál törekedni kell arra, hogy a beteg statusának leginkább megfelelő pontszámot adjuk, de sok beteg a 3 és 4 pont közti állapotban van. Érdekesség, hogy hypotonia kódolására nincs lehetőség.

Cerebellaris funkciók

Ha a vizsgáló által észlelt ataxiát megítélésünk szerint szintén fennálló paresis, vagy szenzoros tünet befolyásolja, egy X-et kell tenni az FS-pontszám mellé, de a beteg aktuális teljesítményét kell pontozni.

Szenzoros funkciók

A paraesthesia és a Lhermitte-jel önmagában nem járul hozzá a szenzoros FS-pontszámhoz, bár jelölni kell a pontozásnál. Az ízületi helyzetérzés, a vibrációérzés és a tapintás, fájdalom vizsgálata szükséges a szenzoros FS-pontszám meghatározásához. Ahhoz, hogy 1 pontot adjunk, legalább egy végtagot érintő enyhe vibrációérzés-, tapintás- vagy hőérzészavarnak kell jelen lennie.

Bél- és hólyagműködés

Az FS-pontszám meghatározásánál az egyes funkciók pontozása után megállapított pontszámot konvertálni kell a táblázat szerint.

Agyi funkciók

A depressziót dokumentáljuk a pontozólapon, de nem számít bele az FS- és a végső EDSS-pontszámba. A fatigue is nehezen objektivizálható, ezért a különböző klinikai vizsgálatokban változó, hogy beleszámítják-e az agyi FS-pontszámba. Így a mentális és kognitív zavarok határozzák meg ezt az FS-pontszámot.

Járásképesség

A járásképesség-pontszám mind a járástávolságot, mind a járáshoz szükséges segítség típusát összegzi. A pontszám 0–12-ig terjed, és 2–12-ig megfeleltethető különböző EDSS-pontszámoknak **(4. ábra)**. A következő kategóriákat kell elkülöníteni:

Korlátlan járásképesség: a beteg képes segédeszköz nélkül olyan távolságot megtenni, amit normálisnak tekintünk a hasonló korú és fizikai állapotú egészséges személyekhez viszonyítva. Ebben az esetben az EDSS-pontszám bármennyi lehet 0 és 5,0 között az FS-pontszámoktól függően.

Teljesen járóképes: a járástávolság legalább 500 méter segédeszköz nélkül, de nem korlátlan. Az EDSS-pontszám 2,0 és 5,0 között lehet, az FS-pontszámoktól függően. Ebben az esetben a pyramis- és/vagy a cerebellaris FS-pontszám legalább 2 kell, hogy legyen, hogy kifejezze ezt a „korlátozott" járást.

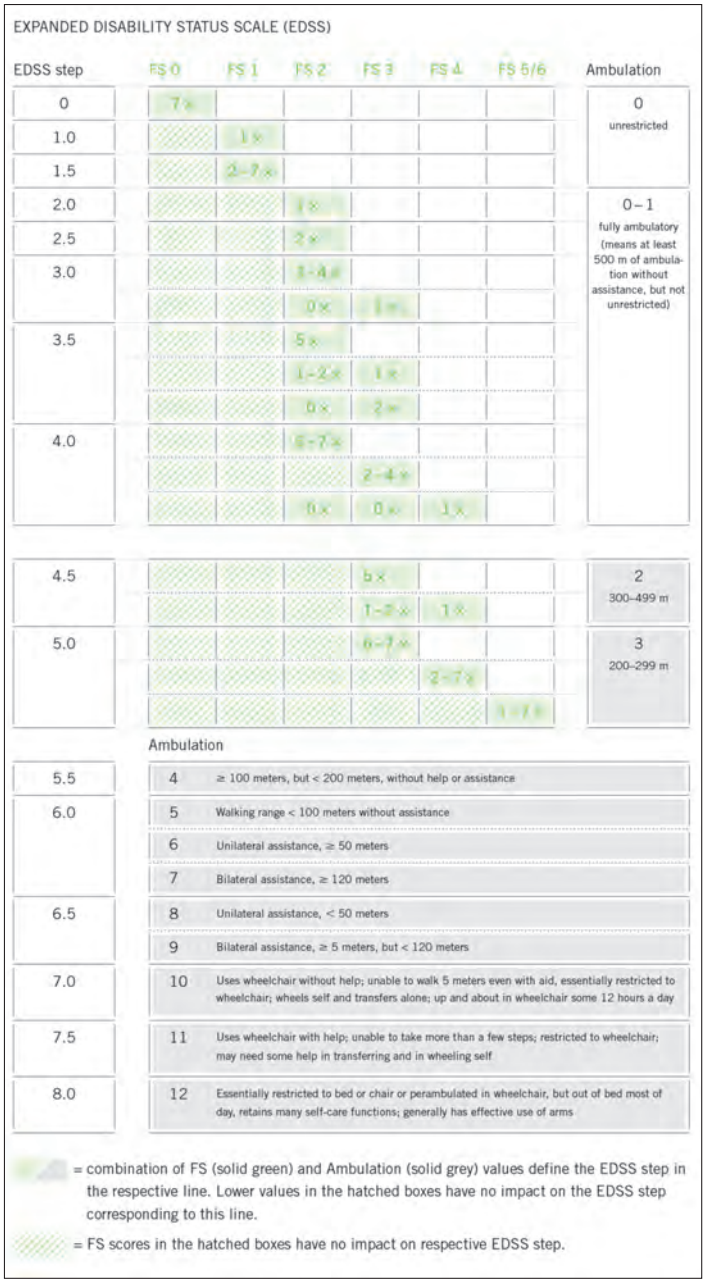
Ha a járásképesség < 500 méter: az EDSS-pontszámnak ≥4,5 pontnak kell lennie a járásképesség-pontszámmal kifejezett járástávolságtól és az FS-pontszámok kombinációjától függően. Az EDSS 5,5 és 8,0 pont közötti értékét kizárólag a járásképesség és az ehhez szükséges segítség határozza meg, illetve a kerekesszék-használat képessége.

Ha segítség szükséges: az EDSS 6,0 vagy 6,5 definícióiban szerepel mind a járáshoz szükséges segítség leírása, mind a járástávolság. A másik ember által nyújtott segítség kétoldali támasztéknak felel meg.

A járás vizsgálata során a beteg aktuális teljesítményét a saját, korábbi teljesítményéhez is hasonlítjuk, szignifikáns csökkenés EDSS-pontszám-változást eredményezhet.

AZ EDSS-PONTSZÁM KISZÁMÍTÁSA TELEFONOS APPLIKÁCIÓVAL

Az MDCalc applikációban számos klinikai pontozóskála elektronikus változatát gyűjtötték össze, ezek közt megtalálható az EDSS is[11]. Gyors ellenőrzésre jó lehetőség a mindennapi betegellátás közben.



4. ábra. *EDSS pontozó táblázat*

A járás vizsgálata egyéb tesztekkel

A járási nehézség fontos alkotóeleme a mozgáskorlátozottságnak SM-ben. Az SM-betegek körülbelül 75%-a tapasztal klinikailag jelentős járászavart, ami már a betegség korai szakaszában jelen lehet. A járászavarok a betegek függetlenségének szignifikáns prognosztikai tényezői: a lassabb tempó, a rövidebb lépéshossz és a csökkent járástávolság azok a faktorok, melyek alapján a betegek megítélték a mindennapi tevékenységek ellátására vonat-

kozó képességüket[12]. A korlátozott járás fontosságának felismerése teszi szükségessé a rendszeres járásfelméréseket a klinikai betegségaktivitás monitorozása, valamint a tüneti és a rehabilitációs terápiák hatékonyságának értékelése céljából. *Bethoux* és munkatársai áttekintették az SM-betegek járását felmérő gyakran használt teszteket, és vizsgálták ezek validitását, megbízhatóságát és klinikai körülmények közötti gyakorlati használhatóságát[13]. Az elérhető tesztek közül a T25FWT és az önkitöltős 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)[14] alkalmas a járásteljesítmény rutin felmérésére. A Dynamic Gait Index és a Timed Up and Go teszt a mozgásképesség más vonatkozásait is vizsgálják, mint például az egyensúly. A járástávolság (tartam) vizsgálatára a 2 vagy 6 perces járástesztet javasolják, melyek a motoros fatigue-ról is adhatnak információt, ellentétben a többi teszttel.

A járásteszteken elért teljesítmény változásának értelmezéséhez az adott módszer teszt-reteszt megbízhatóságának, validitásának és változásra való érzékenységének ismerete szükséges[15]. *Feys* és munkatársai multicentrikus vizsgálatukban a rövid és hosszú járástesztek egy napon belüli variabilitását vizsgálták SM-betegekben, akik a 10 méteres (megszokott kényelmes sebesség és leggyorsabb sebesség), a 2 és a 6 perces járástesztet végezték el háromszor egy adott napon, 3 órás időintervallumonként. A leggyorsabb sebességen végzett járástesztek egy napon belüli variabilitásának abszolút értékei függetlenek voltak a mozgáskorlátozottság szintjétől és nagyobbak a rövid járásteszt esetén a hosszúakhoz képest. A hosszabb járástesztek kisebb variabilitást mutatnak, de a mérsékelt vagy súlyos járászavarral küzdő betegek túl fárasztónak találhatják ezeket, és időigényesek is.

A T25FWT-t számos vizsgálatban validálták. Jól korrelál az EDSS-pontszámmal. Hátránya a „floor effect" (padlóhatás), azaz kevésbé érzékenyen mutatja ki a különbségeket a nagyon enyhe károsodottságú betegek között. A T25FWT-n észlelt több mint 20%-os növekedés tekinthető szignifikáns változásnak a járásban[16]. Nagyon hasznos a mindennapi klinikai gyakorlatban, hogy a vizsgálat idő- és térigénye kicsi, de emellett lehetővé teszi a járásképesség objektív értékelését.

Az MSWS-12 egy betegségspecifikus önkitöltős kérdőív, amit a klinikai vizsgálatokban és a mindennapi klinikai gyakorlatban való használatra terveztek[14]. Az SM komplex hatását méri a járásképességre, az elmúlt két hétre vonatkozó 12 kérdés alapján. A pszichometriai tulajdonságait kiterjedten vizsgálták. Erős korrelációt tapasztaltak az MSWS-12 és a járási sebesség, és a maximum távolság között, ami mérhető összefüggésre utal az objektív mobilitás és a beteg járásképességének saját megítélése között. Az MSWS-12 egyik legfontosabb tulajdonsága a változásra való érzékenység[13]. Eddig olasz, perzsa és brazil-portugál populációra adaptálták és validálták az angol eredeti kérdőívet[17–19].

Összefoglalás

Jelenleg az EDSS által mért betegségprogresszió a legfontosabb másodlagos végpont a relapszáló-remittáló kórformájú SM-betegeket célzó klinikai vizsgálatokban, és a legfontosabb elsődleges végpont a progresszív kórformájú betegekkel foglalkozó vizsgálatokban[20]. Bár ismertek az EDSS gyenge pontjai a megbízhatóság (főleg az inter-rater reliability) és a változásra való érzékenység terén, de valid mérőeszköznek tekinthető, ami alkalmas a terápiás beavatkozások hatékonyságának és a betegség progressziójának utánkövetésére. Validált járástesztekkel kiegészítve az SM-betegek gondozásában is a mindennapi gyakorlat részévé kell válnia, hogy megfeleljünk az új diagnosztikus és terápiás elvek támasztotta követelményeknek. Az ismertetett járástesztek közül erre a célra a Timed-25 Foot Walk Test és az EDSS-pontozáshoz szükséges 500 méter járástesztek a legmegfelelőbbek.

Az internetes melléklet (Neurostatus scoring – Definitions for a standardised, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis) a cikk online verziójában olvasható az Irodalom után.

IRODALOM

1. *Tintoré M, Alexander M, Costello K, Duddy M, Jones DE, Law N, et al*. The state of multiple sclerosis: current insight into the patient/health care provider relationship, treatment challenges, and satisfaction. Patient Prefer Adherence 2017;11:33-45. https://doi.org/10.2147/ppa.s115090
2. *Kurtzke JF*. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33(11):1444-52. https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444
3. *Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC*. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an

integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler 1999;5(4):244-50. https://doi.org/10.1177/135245859900500409
4. *Bohannon RW, Smith MB*. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987;67(2):206-7. https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206
5. *Kappos L.* Neurostatus scoring - definitions for a standardised, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis. Slightly modified from JF Kurtzke. Neurology 1983;33:1444-522011. https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444
6. *Lublin FD.* New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol 2014;72(Suppl 1):1-5.
7. *Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17(2):162-73.
8. *Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M.* Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord 2015;4(4):329-33. https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.006
9. *Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al.* Optimizing treatment success in multiple sclerosis. J Neurol 2016;263(6):1053-65. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7986-y
10. LLC D. Eye Chart HD - Screen Vision. https://itunes.apple.com/si/app/eye-chart-hd-screen-vision/id382019572?mt=8; Letöltés időpontja: 2018.12.13.
11. *Aware L.* MDCalc Medical Calculator. http://apps.mdcalc.com/; Letöltés időpontja: 2018.12.13.
12. *Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikström J, Mälkiä E.* Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 2007;88(12):1649-57. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.07.032
13. *Bethoux F, Bennett S*. Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice? Int J MS Care 2011;13(1):4-14. https://doi.org/10.7224/1537-2073-13.1.4
14. *Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ*. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology 2003;60(1):31-6. https://doi.org/10.1212/wnl.60.1.31
15. *Feys P, Bibby B, Romberg A, Santoyo C, Gebara B, de Noordhout BM, et al*. Within-day variability on short and long walking tests in persons with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2014;338(1-2):183-7. https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.001
16. *Kaufman M, Moyer D, Norton J.* The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. Mult Scler 2000;6(4):286-90. https://doi.org/10.1177/135245850000600411
17. *Solaro C, Trabucco E, Signori A, Cella M, Messmer Uccelli M, Brichetto G, et al*. Italian validation of the 12-item multiple sclerosis walking scale. Mult Scler Int 2015;2015:540828. https://doi.org/10.1155/2015/540828
18. *Nakhostin Ansari N, Naghdi S, Mohammadi R, Hasson S*. Multiple Sclerosis Walking Scale-12, translation, adaptation and validation for the Persian language population. Gait Posture 2015;41(2):420-4. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.11.003
19. *Marangoni BE, Pavan K, Tilbery CP*. Cross-cultural adaptation and validation of the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) for the Brazilian population. Arq Neuropsiquiatr 2012;70(12):922-8. https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012001200004
20. *Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T.* Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol 2014;14:58. https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58

AZ EPIGENETIKAI SZABÁLYOZÁS SZEREPE A KORA GYERMEKKORI BETEGSÉGEKBEN

TORY Vera

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Gyermek- és Csecsemő Osztály, Budapest

Hungarian | https://doi.org/10.18071/isz.72.0325 | www.elitmed.hu

THE ROLE OF EPIGENETIC REGULATIONS IN EARLY CHILDHOOD DISEASES
Tory V, MD
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):325–336.

Az 1990-es években a betegségek fejlődési eredete elmélet (Developmental origins of health and disease) térnyerésével elfogadottá vált, hogy a – DNS-szekvencia változásával nem járó – úgynevezett epigenetikai öröklődés szerepet játszik a betegségek kialakulásában. Az epigenetikai szabályozás a környezethez való alkalmazkodást, a reprodukciós sikert szolgálja, aminek a későbbi élet során fellépő hátrányos következménye is lehet a fokozott betegségrizikó. A krónikus, nem fertőző betegségek többségében az epigenetikai folyamatok szerepe már elfogadott. Újabb, gyorsan bővülő vizsgálatok világossá tették, hogy epigenetikai változások nemcsak felnőttkori krónikus, hanem egyes gyermekkori megbetegedésekben is oki szerepet játszanak. Az összefoglaló áttekinti azokat a gyakoribb gyermekbetegségeket, amelyekben az epigenetikai mechanizmusok szerepe megalapozottnak látszik. A téma fontosságát indokolja az epigenetikai szabályozás hosszú távú és kiterjedt hatása. A kóros epigenetikai szabályozás egyes elemei már vizsgálhatók a klinikai gyakorlatban, ma még elsősorban a diagnózis és a betegségrizikó meghatározása céljából, továbbá már rendelkezünk eszközökkel az epigenetikai szabályozás befolyásolására is.

Kulcsszavak: *epigenetika, gyermekbetegségek, betegségek fejlődési eredete*

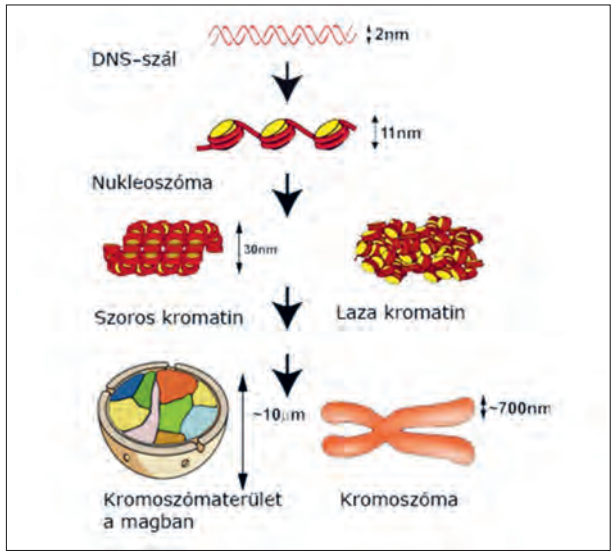
With the acceptance of "The developmental origins of health and disease" concept in the 1990s, it became clear that epigenetic inheritance, which do not involve changes in the DNA sequence has important role in the pathogenesis of diseases. Epigenetic regulation serves the adaptation to the changing environment and maintains the reproductive fitness even on the drawback of increased risk of diseases in later life. The role of epigenetic mechanisms in chronic non-communicable diseases has been well established. Recent studies have revealed that epigenetic changes have also causal role in certain pediatric diseases. The review evaluates the recent epigenetic findings in the pathomechanism of common pediatric diseases. The wide range and long-lasting duration of epigenetic regulations give importance to the subject. Methods are already available to evaluate a part of the epigenetic changes in the clinical practice, presently aiming primarily the estimation of the disease risk or definition of diagnosis. Furthermore, there are already available limited means to influence the epigenetic regulation.

Keywords: *epigenetics, childhood diseases, developmental origin of disease*

Levelezési cím (correspondence): Dr. TORY Vera, Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Gyermek- és Csecsemő Osztály; 1125 Budapest, Diós árok 1–3.
Telefon: (06-30) 305-0073, e-mail: toryveron@gmail.com.

Érkezett: 2019. április 12. Elfogadva: 2019. május 16.

Az 1990-es években a betegségek fejlődési eredete elmélet (Developmental origine of Health and Disease) térnyerésével elfogadottá vált, hogy a DNS-szekvencia változásával nem járó, úgynevezett epigenetikai öröklődés szerepet játszik a betegségek kialakulásában. Az epigenetikai szabályozás a környezethez való alkalmazkodást, a reprodukciós sikert szolgálja, aminek a későbbi élet során fellépő hátrányos következménye is lehet a fokozott betegségrizikó. A krónikus, nem fertőző betegségek többségében az epigenetikai folyamatok szerepe már elfogadott. Újabb, gyorsan bővülő vizsgálatok világossá tették, hogy epigenetikai változások nemcsak felnőttkori krónikus, hanem egyes gyermekkori megbetegedésekben is oki szerepet játszanak. Az összefoglaló áttekinti azokat a gyakoribb gyermekbetegségeket, amelyekben az epigenetikai mechanizmusok szerepe megalapozottnak látszik. A téma



1. ábra. *A kromatin egyszerűsített szerkezeti elemei*

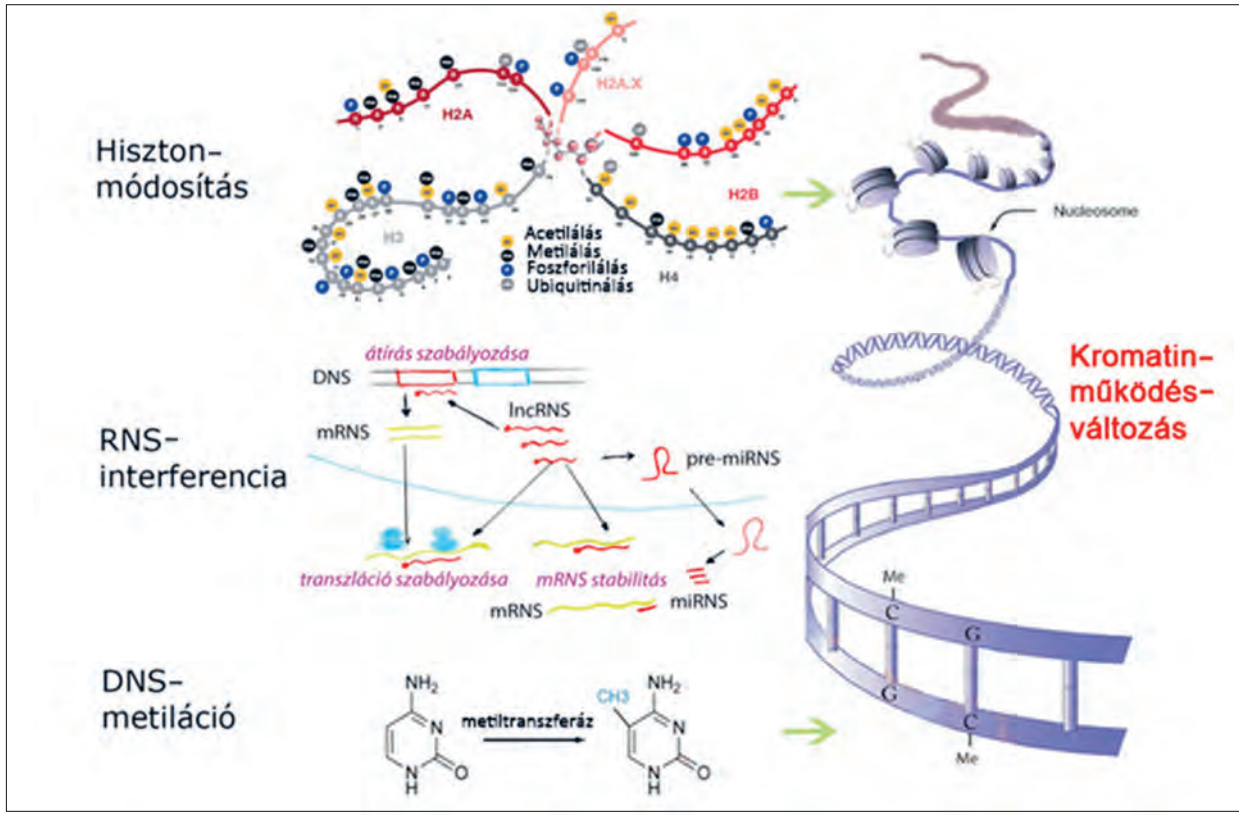
fontosságát indokolja az epigenetikai szabályozás hosszú távú és kiterjedt hatása. A kóros epigenetikai szabályozás egyes elemei már vizsgálhatók a klinikai gyakorlatban, ma még elsősorban a diagnózis és a betegségrizikó meghatározása céljából, továbbá már rendelkezünk eszközökkel az epigenetikai szabályozás befolyásolására is.

Az epigenetikai szabályozás szerepe és mechanizmusai

Epigenetikai (epi: görög; felett) szabályozáson a DNS-szekvencia megváltozásával nem járó, az utódsejtekbe öröklődő, a kromatin működését befolyásoló mechanizmusokat értjük[1]. Az epigenetikai szabályozás alapvető szerepet játszik a sejtdifferenciálódásban, a differenciált állapot fenntartásában és a mitotikus osztódás során az utódsejtre örökítésben, valamint a környezethez való alkalmazkodásban. A kromatin egyszerűsített szerkezeti elemeit és az epigenetikai öröklődés fő molekuláris mechanizmusait az **1.** és **2. ábrák** szemléltetik. Egyes adatok szerint az epigenetikai alkalmazkodás elősegíti a genetikai kód későbbi, adaptív mutációját is[2].

DNS-METILÁCIÓ

A leginkább tanulmányozott epigenetikai mechanizmus a DNS-metiláció, amikor a DNS-citozin bázisa az 5-ös pozícióban metilálódik. A bázis módosulása nem befolyásolja a DNS-párok kialakulását. A citozinmetiláció elsősorban a genomban ritka CpG-szekvenciát érinti, mindkét szálon jelen levő, palindrom metilációt eredményezve **(2. ábra)**. A genomban a CpG-szekvencia ritka, a DNS 98%-ában



2. ábra. *Az epigenetikai szabályozás fő molekuláris mechanizmusai*[3]

egy CpG fordul elő 100 bázispárban. Azokat a DNS-szakaszokat, ahol legalább egy CpG esik 10 nukleotidra, CpG-szigeteknek nevezik, ezek gyakran génpromóterek és szabályozó szakaszok mellett helyezkednek el, és többnyire nem metiláltak. A de novo DNS-metilációt a DNS-metiltranszferáz enzimek (Dnmt3a/b), míg a DNS-replikáció során az újonnan képzett DNS-szálra a metilcsoportok másolását a Dnmt1 metiltranszferáz enzim végzi. A demetiláció részben passzív, amikor a sejtosztódás során gátolt az újonnan szintetizált DNS-szál metilációja, részben aktív folyamat, amikor a metilált bázis módosítása (dezaminálás, vagy hidroxilálás) után a metilált bázist a kivágáson alapuló DNS-javító mechanizmus eltávolítja, majd nem metilált citozinnal pótolja. Szomatikus sejtekben az összes citozinbázis 4%-a, míg a CpG-párok 70-80%-a metilált. A DNS-metiláció nem statikus, különösen dinamikusan változik a petesejt megtermékenyítését követő hetekben, az élet első három évében, valamint elsősorban az ivarsejtekben a pubertás idején. A **3. ábra** ivarsejtek és szomatikus sejtek DNS-metilációjának időbeli változását szemlélteti. A gének promóter szakaszának metilációja tipikusan gátolja a transzkripciós faktorok kötődését, ezáltal a gén aktiválódását.

A megtermékenyülést követően az apai eredetű DNS már a zigóta első osztódását megelőzően aktívan demetilálódik, amit az anyai DNS-metiláció jelentős csökkenése követ. A blastocysta beágyazódását követően, a szöveti differenciálódás elindulásával párhuzamosan az általános DNS-metiláció szintje újra emelkedni kezd. A primordialis germinalis őssejtekben a 2–6. héten a DNS-demetiláció új hulláma játszódik le, és a germinalis őssejtek metilációs szintje alacsony marad egészen a pubertásig. Ugyancsak alacsony metilációs szint jellemzi a primitív embrionális őssejteket. A nagyfokú DNS-demetiláció, az epigenetikai memória jelentős törlése valamennyi pluripotens őssejt jellemzője.

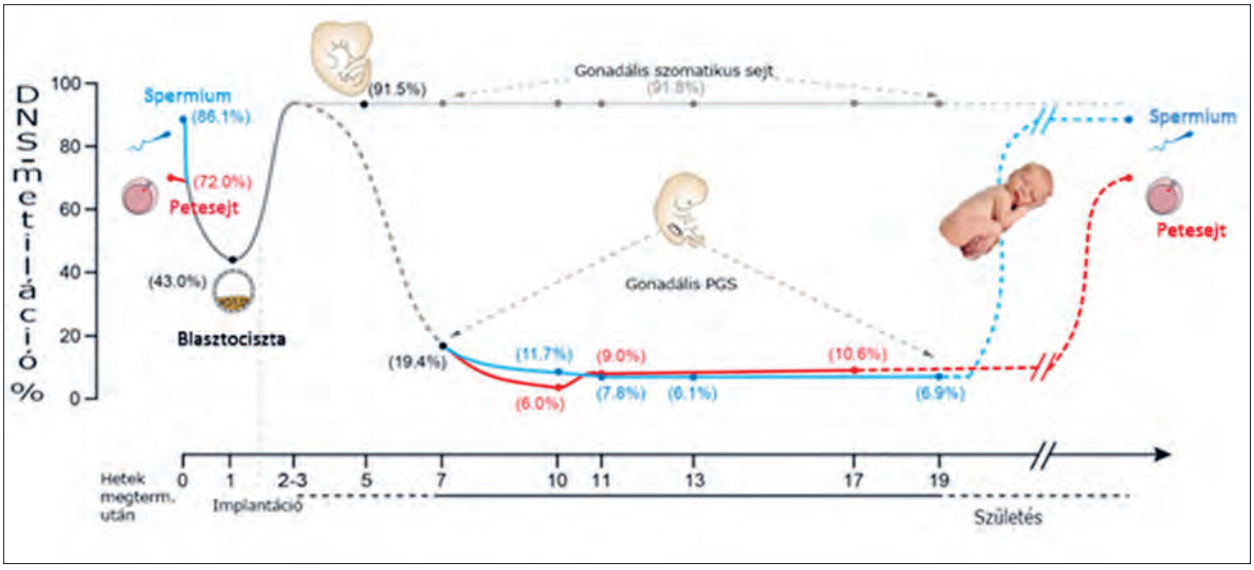
A szomatikus sejtekben a DNS-metilációs mintázat 10%-a szövetspecifikusan eltérő, ez ad keretet a mintegy 10-13 ezer szövetspecifikus gén működéséhez. A differenciálódott szövetek egyes sejtjeiben sem teljesen azonos a DNS-metilációs mintázat, és ez a különbség a korral nő. A laboratóriumi vizsgálatra tipikusan használt vérsejtek DNS-metilációs mintázata 20%-ban tisztán genetikai, 50%-ban genetikai és környezeti meghatározottságú[2]. A vérsejtek és az egyes szövetek DNS-metilációs mintázatának változása különböző hatásokra eltérő lehet, ezért a tipikusan a vérsejtekben végzett epigenetikai vizsgálatok eredményei nem biztosan érvényesek más szövetekre. A DNS-metiláció alapvető szerepet játszik a gének tartós inaktiválásában, illetve aktiválásában, valamint az egyik X-kromoszóma inaktiválásában[5]. A környezeti hatás által kiváltott DNS-metilációs változás mértéke egy adott metilációs ponton vagy egy rövidebb szakaszon tipikusan kicsi (1–10%), de ez a változás már elegendő biológiai hatás kiváltásához[6]. Az epigenetikai jelek plaszticitása növeli a biokémiai és fiziológiai változatosságot, és ezáltal elősegíti a környezethez való alkalmazkodást.

Epigenetikai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a DNS-metiláció változásai hozzájárulnak a gyakori komplex megbetegedések, mint a 2-es típusú cukorbetegség, a cardiovascularis betegségek, a depresszió, a szkizofrénia kialakulásához, továbbá ezen betegségek változatos megnyilvánulásaihoz[7, 8]. Mivel az epigenetikai jelek transzgenerációsan is öröklődhetnek, az újszülött környezeti expozíció nélkül is örökölhet betegséghajlamot a szüleitől, nagyszüleitől[9].

HISZTONMÓDOSÍTÁS

A kromatin szerkezetének alapvető építőeleme a nukleoszóma, amely négy hisztonfehérje (H2A, H2B, H3 és H4) 2-2 eleméből áll, és köré 147 bázishosszúságú DNS-szál csavarodik **(1., 2. ábra)**. A nukleoszóma fehérjéi szerepet játszanak a DNS védelmében, a kompakt DNS-szerkezet kialakításában, valamint a transzkripció, replikáció és a DNS-javítás folyamatában is. A hisztonfehérje aminoterminális vége flexibilis, erősen bázikus karakterű és számos poszttranszlációs módosítás célpontja. A hisztonfehérjék módosítása kihat a kromatin szerkezetére és a génátírást végző fehérjekomplexek kialakulására **(1., 2. ábra)**. Enzimatikus acetiláció, metiláció, foszforiláció, ubiquitinálás, szumoilálás, ADP-ribozilálás, -deiminálás és prolinizomerizáció révén a hisztonfehérjék több mint 60-féleképpen módosulhatnak. A hisztonjelek írását, eltávolítását és olvasását specifikus enzimek, fehérjék végzik.

A hisztonok poszttranszlációs módosításai közül csak az acetilációt és a metilációt tárgyaljuk röviden. Az acetiláció során az acetilcsoport donorja az acetil-CoA, amelyről hiszton-acetiltranszferáz (HAT) enzimek végzik az acetilcsoport átvitelét a lizin ε-aminocsoportjára. A HAT fehérjekomplex formában működik, aminek összetétele befolyásolja az enzim specificitását. Mind a négyféle hiszton acetilációs célpont. Az acetilcsoport csökkenti a hisztonok bázikus töltését, ami hozzájárul a DNS-hisztonkötődés és a kromatinszerkezet lazulásához. A transzkripció során az aktív DNS-szakaszokat kifejezett hisztonacetiláció jellemzi. Az acetilált hiszton dokkoló helyként működik a transzkripciót



3. ábra. *A DNS-metiláció változása az ivar- és a szomatikus sejtekben*[4]

szabályozó fehérjék számára[10]. A hisztonacetiláció reverzibilis, három enzimcsalád végzi a deacetilálást, egyikük, a Sir enzimcsalád NAD-dependens. Az acetilált hisztonfehérjék felismerését a bromodomén modult tartalmazó több mint 50 fehérje végzi.

A hisztonfehérjéken csak az arginin- és lizinmaradék metilálódik számos specifikus metiltranszferáz révén. A metiláció reverzibilis, legalább hat eltérő specificitású demetiláz enzim végzi. A hisztonmetiláció a pozíciójától függően képes aktiválni vagy gátolni a transzkripciót, a H3K4me2 és H3K79me3 általában aktiválja, míg a H3K9me2/3, H3K27me2/3, H4K20me3 lizinmetilációk tipikusan gátolják a génátírást.

NEM KÓDOLÓ RNS

A teljes DNS-szekvencia 85%-áról készül RNS-átírás, de az átírt RNS-nek csak egyötöde kódol fehérjét. A rövid (<200 nukleotid), nem kódoló RNS közül a 20-25 nukleotid hosszúságú microRNS (miRNS) a leginkább tanulmányozott. A miRNS intronszakaszokban, más génekben vagy gén közötti szakaszokban kódolt. A rövid kétszálú miRNS hosszabb RNS-molekulából képződik többszöri kivágás révén (Drosha, Pasha, Dicer enzimek). A miRNS egyik szála beépül az RNS-indukált csendesítő komplexbe (RISC), ahonnan szekvenciafüggően tud kapcsolódni a miRNS-ek 3'-UTR szakaszához, ami a fehérjeátírás gátlását eredményezi. A hosszú (>200 nukleotid), nem kódoló RNS-ből (LncRNA) több mint 60 000 különböző szintetizálódik. A LncRNA gyakran képez viszonylag stabil, másodlagos struktúrát. A LncRNA kiterjedt epigenetikai hatásait a **2. ábra** szemlélteti.

Az epigenetikai változások hatástartama széles határok közt mozog, a DNS-metiláció, az aktiváló és gátló hisztonmódosítás tartama másodperc és évek közt változhat. Az epigenetikai szabályozás komplexitását éppen csak kezdjük megismerni.

A betegségek fejlődési eredete

A legradikálisabb és leggyorsabb epigenetikai változások az embrionális élet első tíz hetében játszódnak le (**3. ábra**). A szomatikus sejtek átlagos DNS-metilációs szintje a szöveti differenciálódás után csak lassan változik, bár – különösen az élet első három évében – az azonos átlagos szint mögött dinamikus átrendeződés is zajlik. Régóta ismert, hogy az élet első 1000 napja meghatározó, az egész életre kiható jelentőségű. Ennek egyik oka, hogy a kialakuló epigenom hosszú távon befolyásolja a fejlődést.

Barker és munkatársai epidemiológiai kutatásai mutatták ki, hogy Anglia és Wales egyes körzeteiben az 1968–78 közti emelkedett ischaemiás szívbetegség gyakoriság és az évtizedekkel korábbi magas gyerekkori halálozás egybeesett[11]. Új szemléletet eredményezett a felismerés, hogy a rossz életkörülmények és az elégtelen táplálkozás a magas gyerekkori halálozás mellett a túlélők fejlődését is megváltoztatta, aminek évtizedekkel később koszorúér-megbetegedés lett a következménye. További vizsgálatok kimutatták, hogy szoros kapcsolat áll fenn az alacsony születési súly és a felnőttkori ischaemiás szívbetegség közt. Rövide-

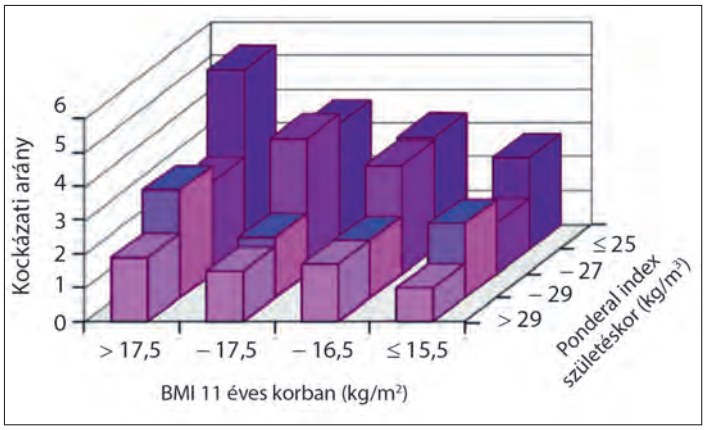
sen számos tanulmány erősítette meg, hogy a terhesség ideje alatti éhínség, rossz táplálkozás és a felnőttkori megbetegedések gyakorisága összefügg. Ezek az epidemiológiai megfigyelések képezték az alapját a „megbetegedések fejlődéseredetű elméletének" (Developmental Origins of Health and Disease), ami az epigenetika fejlődése révén egyre inkább molekuláris mechanizmusában is megalapozást nyert[12].

További vizsgálatok feltárták, hogy mind a csökkent, mind a kórosan megnövekedett születési súly növeli egyes felnőttkori betegségek kockázatát[13]. A terhesség alatti elégtelen táplálkozás megváltoztatja az egyes szervek közti arányokat, az agy, a szív és a mellékvese fejlődése elsőbbséget élvez a többi szerv rovására. Nagy epidemiológiai vizsgálatok, mint a Helsinki Birth Cohort Study II, amelyben több mint 13 000, 1934–35 közt született egyént vizsgáltak, kimutatták, hogy a kisebb újszülöttek (alacsony ponderálindex) évtizedekkel később magasabb arányban halnak meg koszorúér-betegségben[14]. A „catch up" vagy „mismatch" súlynövekedés tovább fokozta a felnőttkori koszorúér-betegség rizikóját. Az alacsony születési ponderálindex és a gyors „catch up" növekedés több mint ötszörösére fokozta a coronariabetegség kockázatát **(4. ábra)**. A születési súly és a felnőttkori szív-ér rendszeri betegség kockázatának kapcsolata a teljes születési súlytartományban fennáll, mivel a születési súly a sikeres intrauterin fejlődés egyik jelzője.

A Hertfordshire-tanulmány mutatta ki, hogy a kisebb születési testsúly fordított korrelációban áll a T2D rizikójával[15]. A magzati élet során elszenvedett malnutríció és stressz fokozhatja a felnőttkori koszorúér-betegség és T2D rizikóját a magzati testsúly jelentős eltérése nélkül is, ahogy ezt megfigyelték az 1944–45-ös hollandiai éhínség során[16]. Egy több mint 150 000 egyénen végzett teljes genomasszociációs vizsgálat („genome wide association study", GWAS) szerint a születési súlyt csak 15%-ban határozzák meg genetikai okok[17], a variabilitás nagy részét intrauterin és egyéb környezeti tényezők eredményezik. Az anya az örökített DNS-en túl az intrauterin környezeten, a perinatalis gondoskodáson és környezeten keresztül epigenetikai úton is befolyásolja a magzat fejlődését **(5. ábra)**.

Epigenetikai mechanizmusok gyermekkori betegségekben

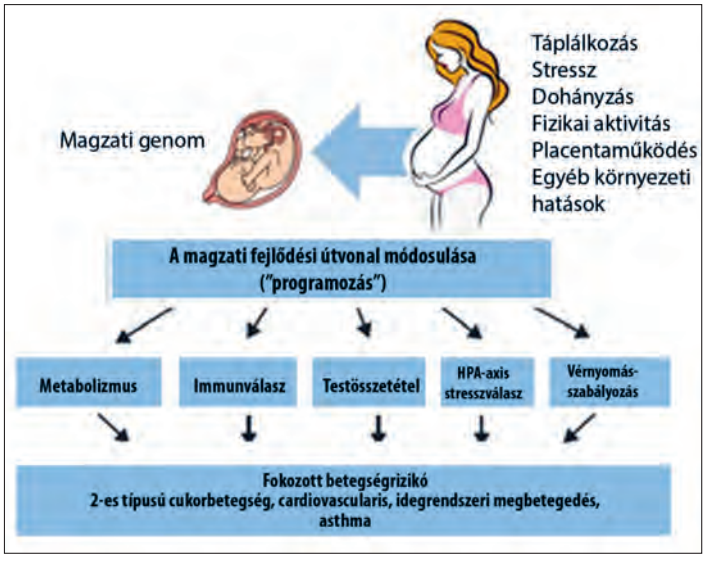
A tumorspecifikus epigenetikai változások nem képezik tárgyát a tanulmánynak, a gyorsan fejlődő területről jó összefoglalót nyújt *Nebbioso* és munkatársai tanulmánya[19].



4. ábra. *A születési ponderálindex és a „catch up" növekedés összefügg a felnőttkori koszorúér-megbetegedés rizikójával*[14]

ASTHMA, ALLERGIÁS MEGBETEGEDÉSEK

Az asthma a leggyakoribb krónikus, heterogén gyermekbetegség; fő klinikai jellemzője a visszatérő, reverzibilis hörgőszűkület. A tünetek bármikor kialakulhatnak, de tipikusan az iskoláskor előtt jelentkeznek. Genetikai asszociációs vizsgálatok asthmára hajlamosító kromoszómaterületeket azonosítottak a *HLA-DQ, IL33, ORMDL3/GSDMB, IL1RL1/IL18R1, IL2RB, SMAD3* és *TSLP* gének közelében[20], de az összes genetikai ok együttesen is csak az asthmarizikó kis hányadáért felelős. Jól ismert, hogy környezeti hatások, így az anya dohányzása és asthmás megbetegedése, a terhesség alatti anyai stressz, a levegőszennyezés, kémiai anyagok (például a polivinil-klorid lágyítására



5. ábra. *Az intrauterin környezet, a perinatalis táplálás és gondozás epigenetikai úton kihat a hosszú távú fejlődésre*[18]

használt ftalátok), a városi életforma, az állatokkal való érintkezés hiánya és a rhinovirus-fertőzés jelentős asthmarizikót jelentenek. Egy friss vizsgálat szerint a terhesség előtti magasabb BMI, az üdítőital-fogyasztás, a császármetszés, szőnyegborítás a lakásban, a dohányfüst, valamint az újszülött első három hónapban bekövetkező megfázása növeli, míg a szoptatás, a nagyobb születési súly csökkenti az asthmás tünetek rizikóját[21].

A DNS-metiláció és az asthma kapcsolatát vizsgáló epigenetikai asszociációs vizsgálatok révén több konszenzusos megállapítás tehető, a kritikák és a reprodukálhatóság alacsony szintje ellenére is. Az Infant Immune Studyban a születéstől kilencéves korukig követték a gyermekek immunválaszának fejlődését, valamint az asthma megjelenését. Megállapították, hogy a megfigyelési időszakban asthmássá váló gyermekek immunsejtjeiben már születéskor is számos DNS-metilációs változás volt kimutatható, amelyek főként az immunfolyamatokat és a gyulladást szabályozó utak génjeit érintették. Ez egyértelműen arra utal, hogy az asthmarizikó oka részben az intrauterin életre vezethető vissza[22]. A *SMAD3* gén hipermetilációja specifikusan az asthmás anyák újszülöttjeiben volt megfigyelhető, és egy metaanalízis kimutatta, hogy a *SMAD3-nak* egy meghatározott CpG pozíciójában történő 10%-os metilációnövekedése duplájára növeli az asthma rizikóját[23]. A *SMAD3*-metiláció ugyancsak szoros kapcsolatot mutatott az újszülöttek IL-1β-termelésével. A *SMAD3* gén szerepet játszik a sejtfelszínről kiinduló TGF-β jelátvitelben, és részt vesz mind az asthmától védő T-szabályozó, mind az asthmát elősegítő Th2- és Th17-sejtek differenciálódási folyamatában. Az asthmában fontos szerepet játszó IL-13 az IgE és a mucus hiperszekréció szabályozása mellett a DNS-metilációs mintázat változását okozza a légúti hámsejtekben. Újabban a Pregnancy and Childhood Epigenetics konzorcium egy nagy prospektív vizsgálatban 668 asthmás és 2904 egészséges gyermek újszülöttkori vér DNS-vizsgálatával („epigenome-wide association study", EWAS) kilenc eltérően metilált CpG-szakaszt azonosított, ami statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott a betegséggel. Az eltérő CpG-metiláció befolyásolta a közelben található gének (CLNS1A, MAML2/Mir-548, GPATCH2/STATA17, SCOC/LOC100129868, AK091866, SUB1, WDR20) expressziószintjét. Az érintett gének jelentős része immunfolyamatokban játszik szerepet. Az azonosított CpG-metiláció-változások a későbbi asthmarizikó új markerei[24]. A felismerés, hogy az asthmához vezető epigenetikai érzékenyítés a perinatalis vagy már az intrauterin életben elindul, új lehetőségeket nyit a prevencióra, a rizikóbecslésre, a betegségheterogenitás molekuláris okainak megértésére, valamint a korai és specifikus farmakológiai kezelésre. Például: a szteroid a gyermekkori visszatérő súlyos asthma báziskezelése, de csak az esetek felében hatékony; újabb eredmények szerint a szteroidkezelés hatékonyságát előre jelzi az orrnyálkahártyában az orthodenticle homeobox 2 gén (OTX2) metilációjának csökkenése, míg a kezelésre rezisztens gyermekeknél nincs metilációváltozás[25].

INTRAUTERIN RETARDÁCIÓ

Az időarányos intrauterin növekedés alsó 10%-ába eső magzatokat „intrauterin growth retardation" (IUGR)-nek tekinti a szakirodalom. Az IUGR etiológiája heterogén, anyai, placentaris és magzati oka egyaránt lehet, a hátterében leggyakrabban placentaelégtelenség áll. A szülési kor kitolódásával az IUGR gyakorisága várhatóan emelkedni fog. Mind az IUGR patomechanizmusában, mind késői következményeiben (metabolikus szindróma, a neurológiai és kognitív fejlődés zavara, szívér rendszeri megbetegedések) szerepet tulajdonítanak epigenetikai folyamatoknak. Egypetéjű, egyplacentás ikerterhességek mintegy 20%-ában csak az egyik magzatot érinti az IUGR, aminek fő oka, hogy a magzatok aránytalanul osztoznak a placentán. Az ikreket ellátó placentarészek DNS-metilációs vizsgálata nyolc gén promóter szakaszán eltérő DNS-metilációt mutatott ki[26]. Az azonosított gének – *DECR1, ZNF300, DNAJA4, CCL28, LEPR, HSPA1A/L, GSTO1*, *GNE* – a lipidmetabolizmusban, a transzkripcióban, a kadherin- és Wnt-jelátvitelben játszanak szerepet. IUGR-es és korban párosított egészséges újszülöttek véréből végzett összehasonlító DNS-metilációs vizsgálat során 2265 génben, 1338 esetben a promóter szekvenciában mutattak ki eltérést. Az eltérően metilált promóter régiók tíz jelátviteli úton dúsultak (például inzulinszignalizáció, apoptózis, szteroidbioszintézis, axon „guidance"). Egy másik vizsgálatban IUGR-es és korban párosított normálsúlyú újszülöttek placentájában hasonlították össze a miRNS-profilt[27]. Kilencvenhét miRNS esetében fokozott, 44 esetében csökkent expressziót figyeltek meg a IUGR-csoportban. Az azonosított miRNS-ek vascularis, metabolikus hatásúak, valamint a jelátvitelt befolyásolják. Az eredmények jelzik, hogy az IUGR epigenetikai következményei széles körűek, az ok-okozati viszonyok, a terápiás felhasználhatóság még nem tisztázott. Az IUGR az anyai vérben is okoz DNS-metilációs változást, ami egyes tanulmányok szerint alkalmas az IUGR korai kimutatására[28].

ELHÍZÁS

Az Egészségügyi Világszervezet az elhízást általánosan a zsírszövet olyan mennyisége alapján határozza meg, ami már növeli a betegségek kockázatát vagy károsítja a fizikai, pszichológiai és szociális jóllétet. Az elhízás kvantitatív jellemzésére gyermekeknél is használatos a BMI-index, illetve a kor és nem alapján kalkulált percentilis-határérték. A 85%-os percentilisértéket meghaladó BMI túlsúlyt, míg a 95%-os percentilisértéknél nagyobb BMI elhízást jelent[29]. Hazánkban négyből egy gyermek túlsúlyos vagy elhízott[30]. Egyértelműen igazolt, hogy kövér gyermekek gyakrabban válnak kövér felnőtté.

Az elhízás hátterében többnyire az urbanizáció, a mozgásszegény életmód és a táplálkozási szokások állnak. Csaknem ezer anya-újszülött páron végzett, prospektív vizsgálat eredményei kimutatták, hogy az elhízáshoz vezető folyamatok már a magzati életben elindulnak[31]. Megvizsgáltak a magzati életre kiható 30 környezeti hatás, valamint a magzati genotípus és a köldökzsinórvér DNS-metilációja kapcsolatát az újszülött súlyával, valamint az adipozitással az élet első négy évében. Megállapították, hogy a terhesség előtti BMI, a terhesség alatti súlygyarapodás, az anya magassága, a szülések száma, az anyai glükózszint (éhomi és 2 órás 75 g-os glükózterhelés után) és a többszörösen telítetlen zsírsavszint a terhesség 26. hetében pozitív korrelációt mutat a magzat súlyával. Az újszülöttkori DNS-ben hét gén esetében (ANK3, CDKN2B, CACNA1G, IGDCC4, P4HA3, ZNF423, MIR-LET7BHG) azonosítottak eltérő metilációt, ami összefüggést mutatott az újszülött súlyával és a környezeti hatásokkal. A gének egy része szerepet játszik az anyagcsere-folyamatokban. A metiláció és a testsúly kapcsolata a vizsgálat végéig, négyéves korig fennmaradt. Az eredmények arra utalnak, hogy a születés előtti környezet az újszülött súlyán túl a későbbi túlsúlyra is kihat. A környezeti hatások részben DNS-metiláción keresztül érvényesülnek, az azonosított gének metilációja szerepet játszhat az elhízás kockázatában, bár a pontos ok-okozati viszony és a mechanizmus még nem ismert. A *van Dijk* és munkatársai által végzett hasonló vizsgálatban újszülöttkori szűrőkártyára vett vérből izolált DNS metilációját, valamint a születési súly, az anyai BMI és a dohányzás, továbbá az ötéves korban mért BMI, zsírszövetmennyiség, éhomi glükóz- és inzulinszint és a HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) összefüggését vizsgálták 438 gyermeken[32]. Több mint 60 DNS-szakasz metiláltsága összefüggést mutatott az öt évvel később mért BMI z-score-ral és a HOMA-IR-rel. A metilációváltozást általában kismértékűnek (<5%) találták.

Cuia és munkatársai a miRNS szerepét vizsgálta elhízásban[33]. A sejt miRNS-ének egy része, részben exoszoma által szállítva a keringésbe jut, és akár távoli sejtekben fejt ki hatást. Elhízott és normális súlyú gyermekek szérum-miRNS-tartalmának összehasonlítása során három miRNS (miR-486, miR-146b és miR-15b) szintjében találtak jelentős változást. A megváltozott szintű miRNS-ek szerepet játszanak a glükózintolerancia kialakulásában, a praeadipocyták osztódásában, és megítélésük szerint a miRNS-ek alkalmasak lehetnek a 2-es típusú cukorbetegség rizikójának előrejelzésére elhízott gyermekekben. Az eredmények arra utalnak, hogy már a magzati életben kialakulhatnak olyan hosszan ható epigenetikai változások, amelyek hajlamosítanak a gyerekkori vagy későbbi elhízásra.

DOHÁNYZÁS

A magyar nők negyede, míg a férfiak harmada dohányzik rendszeresen, nincs megbízható adat a terhesség alatti dohányzás gyakoriságáról[34]. Az USA-ban a terhes nők 10%-a dohányzik, noha jól ismert az anyai dohányzás magzatkárosító hatása. A dohányzás csökkenti a születési súlyt és a tüdőfunkciót, fokozza a szájpadhasadék, a hirtelen csecsemőhalál, az asthma, a viselkedési zavarok gyakoriságát. Az anyai dohányzás káros hatása összetett. Több DNS-metilációt vizsgáló tanulmány jelezte, hogy a dohányzás okozta epigenetikai eltérés igen kiterjedt[35]. A Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium nemrég megjelent vizsgálatában 6685 újszülött köldökvérsejtjeiben vizsgálták a DNS-metilációt, és több mint 6000, dohányzással összefüggő, eltérően metilált DNS-szakaszt azonosítottak[36]. Az eltérő metiláció csaknem fele-fele arányban oszlott meg a hiper- és a hipometiláció közt. A gyermekkorban elvégzett ismétlő vizsgálatok szerint a születéskor megfigyelt, dohányzással összefüggő, megváltozott DNS-metiláció többsége tartósan fennmarad. A DNS-metiláció által érintett gének közt számos olyat azonosítottak, amelyek ismerten szerepet játszanak a dohányzás által okozott betegségekben. Így például a bone morphogenic protein 4 összefüggést mutat a szájpadhasadékkal, és a gén szerepet játszik a tüdő fejlődésében is. A betain-homocisztein metiltranszferáz ugyancsak a szájpadhasadékkal mutat kapcsolatot. A *PRMD8* az idegrendszer fejlődésében játszik fontos szerepet. Az adatok bizonyítják, hogy a dohányzás magzatkárosító hatásában a kiterjedt epigenetikai változások szerepet játszanak.

ALKOHOLFOGYASZTÁS

Magyarországon a nemzetközi normák szerint 800 ezer ember nagyivó, magas rizikójú alkoholfogyasztó. A terhesség alatti jelentős alkoholfogyasztás magzati alkohol szindrómát eredményezhet, amit jellegzetes arcforma (elsimult filtrum, keskeny felső ajak, kis szemrés, microcephalia), alacsony születési súly, idegrendszeri tünetek, az idegrendszeri fejlődés visszamaradása, alacsony IQ, viselkedési zavar jellemez. Az alkoholisták gyermekeinek 80%-a kis súllyal születik, és tipikusan alacsony IQ-val rendelkezik majd. A gyermekek 1–5%-át károsítja valamilyen mértékben a méhen belüli alkoholhatás. Korszerű 3D technikákkal minimális alkoholfogyasztásnak is mérhető az arcra kifejtett hatása, jelezve, hogy az alkoholfogyasztásnak terhességben nem látszik biztonságos szintje. Az anya mérsékelt alkoholfogyasztása a terhesség alatt (32 g-nál kevesebb alkohol hetente, például 3 dl bor) egy újabb metaanalízis szerint nem befolyásolta a testsúlyt, és csak minimálisan, statisztikailag nem szignifikáns módon emelte a koraszülés és a „small for gestational age" (SGA) kockázatát[37]. Mérsékelt alkoholfogyasztás nem okozott DNS-metilációs változást a köldökzsinórvérből izolált DNS-ben, de ez nem zárja ki a DNS-metilációs változások előfordulását az idegsejtekben[38]. *Portales* és munkatársai vizsgálták először nagyobb alkoholszindrómás és párosított kontrollcsoportban a DNS-metiláció változását. Száztíz beteg és 96 egészséges, 5–18 éves egyéntől nyert szájnyálkahártya-hámsejt DNS-ében vizsgáltak DNS-metilációt[39]. Az etnikai különbségek kiszűrése után 658 szignifikáns metilációs különbséget azonosítottak a beteg- és a kontrollcsoport között. Az átlagos abszolút metilációszint-változást alacsonynak találták, az csak 41 régióban érte el az 5%-ot. A DNS-metiláció által érintett gének többsége a központi idegrendszerben is kifejeződik. Várhatóan a jellegzetes DNS-metilációs változások egy része oki szerepet játszik az alkoholszindróma kialakulásában. A könnyen vizsgálható buccalis hámban azonosított DNS-metiláció-változás alkalmas lehet a magzati alkohol szindróma biomarkerének[40].

MENTÁLIS EGÉSZSÉG

Az idegrendszer fejlődését a genetikai kód és a környezet együtt alakítja. A sikeres intrauterin fejlődés robusztus jelzője a születési súly és a testhossz. A figyelemhiányos hiperaktív viselkedés (ADHD) – ami a leggyakoribb iskoláskori viselkedési és kognitív zavar – U formájú kapcsolatot mutat a növekedéssel, nemcsak az alacsony, hanem a normális és magas súlytartományban is[41]. A születési súly az ADHD mellett a későbbi IQ-val, a tanulmányi eredménnyel, a depresszív és pszichotikus tünetekkel is összefüggést mutat, jelezve, hogy a magzati fejlődés meghatározó a későbbi mentális teljesítményben és a betegségrizikóban. Az anya terhesség alatti érzelmi állapota befolyásolja az újszülött idegrendszerének formálódását, hatással van az amygdala, a hippocampus és a prefrontális kéreg fejlődésére[42]. A hatás közvetítésében az anyai glükokortikoidszintnek tulajdonítanak szerepet, de az adatok nem mutatnak egyértelmű kapcsolatot az anya hangulati betegsége és a szérumglükokortikoid-szint közt[43]. A placenta 11β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzimje az anyai kortizol és kortikoszteron 90%-át inaktiválja, ezáltal mérsékli annak magzati hatását. A magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvese (HPA) stressz-szignalizációs rendszer a harmadik trimeszterben már működőképes. A stressz által fokozott glükokortikoidszint terhesekben aktiválja a placenta kortikotropinfelszabadító hormon termelését, ami mind a magzatban, mind az anyában fokozott kortizoltermelést eredményezve befolyásolja az agy fejlődését. Ugyanakkor úgy látszik, hogy a harmadik trimeszterben a tüdő érésének elősegítésére adott glükokortikoid-kezelés nem befolyásolja a magzat későbbi kognitív képességét[44]. Leány magzatok HPA-rendszere érzékenyebben reagál az anyai kortizolra. A szülés előtti súlyos anyai szorongás és depresszió kétszeresére fokozza a gyermek mentális megbetegedésének kockázatát[45]. *Vangeel* és munkatársai a legsúlyosabb és a legenyhébb terhességi szorongásban szenvedő szülők újszülöttjeinek köldökzsinórvérében vizsgálták a DNS-metilációt, és meghatározták a kortizolszintet 2, 4, és 12 hónapos korban. Tíz eltérően metilált DNS-szakaszt azonosítottak, és közülük egy gén esetében – γ-aminovajsav receptor B (GABA-BR) – validálták is a metiláció kapcsolatát a terhességi szorongással. A GABA-BR metilációja összefüggést mutatott az újszülöttek kortizolszintjével, és befolyásolhatja az újszülöttben a HPA-tengely stresszreakcióját. Megállapították, hogy a GABA-BR-metiláció prediktív értékkel bírhat a későbbi betegséghajlam előrejelzésében. A tartós anyai stressz befolyásolni látszik a gyermek későbbi kognitív képességét[46]. Annak ellenére, hogy számos epigenetikai vizsgálat elemezte a környezeti hatás, az epigenomváltozás és a mentális egészség kapcsolatát, többen úgy vélik, hogy még mindig metodikai hiányosságok akadályozzák a kapcsolat erősségének, valamint az ok-okozati viszonyoknak a megállapítását[47].

Úgy látszik, hogy a nem optimális intrauterin fejlődés idegrendszeri következménye a különböző

típusú környezeti hatásokra mutatott fokozott érzékenység. Az anyai stressz és depresszió, valamint az alacsony születési súly magzati hatását jelentősen módosítja a szociális-gazdasági környezet, így például az ADHD kapcsolata a születési súllyal a jómódú elővárosi közösségekben eltűnik[48]. Az idegrendszer fejlődését hátrányosan befolyásoló hatások gyakran halmozódnak (szegénység, alacsony iskolázottság, a születés előtti és utáni gondoskodás alacsony szintje stb.), ezért az intervenció eredményessége is ezekben az esetekben lehet a legjobb. Számos vizsgálat elemezte az anyai elhízás hatását az újszülött kognitív fejlődésére és pszichiátriai betegségek iránti érzékenységére[49]. Az anyai BMI előre jelzi az 5–47 hónapos korban megfigyelhető szegényes pszichoszociális fejlődést és az alacsony szociális kompetenciát. Az anyai elhízás azonban ismét csak akkor jelentett nagyobb rizikót, ha alacsony anyai érzelmi jelenléttel is párosult. Az anya terhesség előtti magas BMI-je ugyancsak fokozza az internalizációs problémák rizikóját, a depressziót és a szorongást 3–8 éves korban[50]. A legtöbb vizsgálat, ami az anyai BMI és a gyermekfiatal felnőttkori kognitív képesség kapcsolatát vizsgálta, negatív korrelációt állapított meg az anyai BMI és a gyerek IQ-ja közt[51]. Azonban a gyermek IQ-ja egyes vizsgálatokban korrelációt mutat az apai BMI-vel is, ami egyértelműen arra utal, hogy a gyermek alacsonyabb IQ-jáért nem a terhesség alatti anyai metabolizmus vagy a magas zsírszövetarány, hanem sokkal inkább prae- és postnatalis családi körülmények a felelősek.

Az anyai életkor növekedése fokozza az autizmus rizikóját, a 35 évnél idősebb anyák gyermekei közt 1,5-szer magasabb az autizmus gyakorisága, mint 25–29 éves anyák esetében[52]. A fokozott rizikó okai nem ismertek pontosan, szerepet tulajdonítanak a vékonyabb méhizomnak, a csökkent vérellátásnak, valamint a korral fokozódó DNS-metilációnak. Az in vitro fertilizációs (IVF) eljárások befolyásolhatják az embrionális epigenomot, azonban az eddigi vizsgálatok nem utaltak arra, hogy az IVF-nek vagy az intra-citoplazmatikus spermium-injekciónak (ICSI) káros hatása lenne az idegrendszeri vagy a kognitív fejlődésre[53].

A globális népesség 4,5%-át érinti súlyos depresszió, 0,8%-át szkizofrénia. Mindkét betegség patomechanizmusában szerepet tulajdonítanak az epigenetikai szabályozásnak. A korai életben fellépő negatív hatások ismerten a major depresszió és a szkizofrénia rizikófaktorai, egyúttal hosszan tartóan hatnak a neuronosztódásra, -differenciálódásra és a szinaptikus plaszticitásra is. A negatív környezeti hatások által kiváltott epigenetikai folyamatok kóros hatásának megnyilvánulása részben genetikai variánsok, prediszpozíció függvénye[8]. Újabb génexpressziós vizsgálatok kimutatták, hogy a várakozással ellentétben a bipoláris megbetegedés és a szkizofrénia jelentős molekuláris hasonlóságot mutat, míg a súlyos depresszió és az alkoholizmus nem mutat molekuláris hasonlóságot[54]. Az epigenetikai folyamatok potenciális reverzibilitása, valamint a kóros szabályozásért felelős gének azonosítása új, a jelenlegi pszichofarmakonoknál lényegesen hatékonyabb gyógyszerek ígéretét rejti.

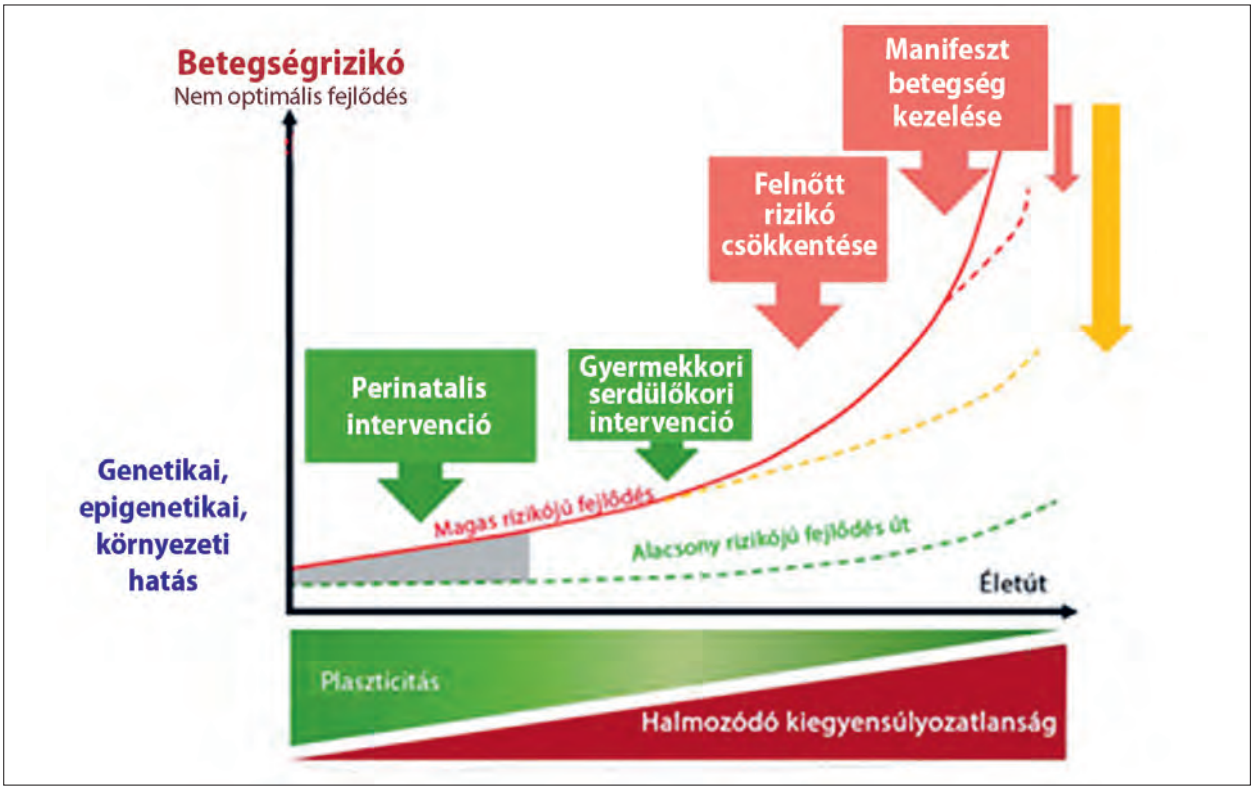
Epigenetikai gyógyszerek

Az epigenetika újdonsága ellenére már rendelkezünk kezdeti eszközökkel az epigenom módosítására, illetve várható, hogy a ma alkalmazott terápiás eljárások egy része is rendelkezik eddig nem ismert epigenetikai hatással. Az epigenom változásának egy részét a táplálkozás és a fizikai aktivitás váltja ki, így nem meglepő, hogy időben alkalmazott diétával egyes epigenetikai elváltozások kivédhetők.

Több gyógyszerről, természetes eredetű hatóanyagról mutatták ki, hogy hat az epigenetikai szabályozást végző enzimek, fehérjék valamelyikére, így a prokainamid gátolja a DNS-metiltranszferázt, a kurkumin hiszton-aciltranszferáz-gátló hatású, a rezveratrol hiszton-deacetiláz (Sirt 1) -aktivátor hatással rendelkezik. Az **1. táblázat** epigenetikai támadásponttal is rendelkező gyógyszerek közül tüntet fel néhányat[55].

1. táblázat. *Epigenetikai támadásponttal is rendelkező gyógyszerek*

Gyógyszernév	Epigenetikai target	Terápiás alkalmazás
Prokainamid	DNS-metiltranszferáz-gátló	helyi érzéstelenítő, antiaritmiás
Azacitidin	DNS-metiltranszferáz-gátló	daganatgátló, immunmodulátor
Vorinostat	hiszton-deacetiláz-gátló	daganatgátló, immunmodulátor
Panobinostat	hiszton-deacetiláz-gátló	daganatgátló, immunmodulátor
Phenelzine	hiszton-demetiláz-gátló	MAOI, antidepresszáns, anxiolyticum
Pargilin	hiszton-demetiláz-gátló	MAOI, vérnyomáscsökkentő
Belinostat	hiszton-demetiláz-gátló	daganatgátló



6. ábra. *Az epigenetikai szabályozás hosszú távon befolyásolja a fejlődést, ezért a prevenciós szemléletű gyógyítás – amiben a gyors fejlődési szakaszok, a perinatalis és a pubertás időszak kiemelt jelentőséget nyer – természetes célpontja*[57]

Célzottan epigenetikai hatású gyógyszerek kifejlesztésére intenzív kutatások folynak. Specifikusan az epigenomra ható gyógyszereket ma még csak daganatgátló és immunmoduláns célra alkalmaznak, mert ezekben a kórképekben intenzív az epigenetikai változás, és tolerálható a gyógyszerek még alacsony specificitása.

Megbeszélés

Az epigenetikai folyamatok szerepe megalapozott a felnőttkori, fejlődési eredetű megbetegedések kialakulásában. Vizsgálatok sora támasztja alá, hogy a nem optimális környezet által kiváltott epigenetikai alkalmazkodás vagy alkalmazkodási kísérlet szerepet játszik a korai gyermekbetegségekben is. Konszenzus látszik abban, hogy az asthma rizikóját fokozó epigenetikai változások már az intrauterin élet alatt elkezdődnek. Az anya elhízása már a magzati életben epigenetikai elváltozáshoz vezethet, ami később fennmaradhat, és növelheti az elhízás rizikóját, valamint gátolja a gyermek optimális fejlődését. A dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás magzatkárosító hatását részben kiterjedt epigenetikai változások okozzák. A központi idegrendszer fejlődése érzékeny a kedvezőtlen környezeti hatásokra. Mind az intrauterin metabolikus környezet, mind az anya mentális és érzelmi állapota befolyásolja az idegrendszer fejlődését. Úgy látszik, hogy a nem optimális idegrendszeri fejlődés részben epigenetikai hatásokon keresztül érzékenyíti a gyermeket későbbi, különböző típusú idegrendszeri megbetegedésekre.

Az epigenetikai elváltozások megismerése lehetőséget ad a környezet által kiváltott negatív hatás objektív mérésére, az epigenetikai folyamatok potenciális reverzibilitása révén azok korrigálására. Ma még gyakran nem világos, hogy a betegséghez társult epigenetikai változások közül melyik bír oki jelentőséggel, melyik a következmény vagy melyik jelentőség nélküli[56]. Az epigenetikai vizsgálatok klinikai jelentőségét az optimális fejlődési út közelítése, a betegségprediszpozíció korai előrejelzése, a manifeszt megbetegedés megelőzése, a terápia molekuláris patomechanizmus szerinti megválasztása (személyre szabott kezelés), valamint a terápia monitorozása adhatja **(6. ábra)**. A kromatin összetett működésének megismerése egyúttal új távlatokat nyithat a komplex betegségek kezelésében, de ennek az útnak még csak az elején járunk.

IRODALOM

1. *Mazzio EA, Soliman KF*. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. Epigenetics 2012;7:119-30. https://doi.org/10.4161/epi.7.2.18764
2. *McRae AF, Powell JE, Henders AK, Bowdler L, Hemani G, Shah S, et al*. Contribution of genetic variation to transgenerational inheritance of DNA methylation. Genome biology 2014;15:R73. https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-5-r73
3. *Bunch H*. Gene regulation of mammalian long non-coding RNA. Mol Genet Genomics 2018;293:1-15. https://doi.org/10.1007/s00438-017-1370-9
4. *von Meyenn F, Reik W*. Forget the Parents: Epigenetic Reprogramming in Human Germ Cells. Cell 2015;161:1248-51. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.039
5. *Gendrel AV, Heard E.* Noncoding RNAs and epigenetic mechanisms during X-chromosome inactivation. Annual review of cell and developmental biology 2014;30:561-80. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122415
6. *Leenen FA, Muller CP, Turner JD*. DNA methylation: conducting the orchestra from exposure to phenotype? Clinical epigenetics 2016;8:92. https://doi.org/10.1186/s13148-016-0256-8
7. *van der Harst P, de Windt LJ, Chambers JC*. Translational Perspective on Epigenetics in Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2017;70:590-606. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.067
8. *Hoffmann A, Sportelli V, Ziller M, Spengler D*. Epigenomics of Major Depressive Disorders and Schizophrenia: Early Life Decides. Int J Mol Sci 2017;18. https://doi.org/10.3390/ijms18081711
9. *Prokopuk L, Western PS, Stringer JM*. Transgenerational epigenetic inheritance: adaptation through the germline epigenome? Epigenomics 2015;7:829-46. https://doi.org/10.2217/epi.15.36
10. *Dhalluin C, Carlson JE, Zeng L, He C, Aggarwal AK, Zhou MM*. Structure and ligand of a histone acetyltransferase bromodomain. Nature 1999;399:491-6. https://doi.org/10.1038/20974
11. *Barker DJ, Osmond C*. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet (London, England) 1986;1:1077-81. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91340-1
12. *Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG*. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med 2005;353:1802-9. https://doi.org/10.1056/nejmoa044160
13. *Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ*. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 1996;94:3246-50. https://doi.org/10.1161/01.cir.94.12.3246
14. *Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ*. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. BMJ (Clinical research ed) 1999;318:427-31. https://doi.org/10.1136/bmj.318.7181.427
15. *Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al*. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ (Clinical research ed) 1991;303:1019-22. https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1019
16. *Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP*. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. Reproductive toxicology (Elmsford, NY) 2005;20:345-52. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.005
17. *Horikoshi M, Beaumont RN, Day FR, Warrington NM, Kooijman MN, Fernandez-Tajes J, et al*. Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease. Nature 2016;538:248-52.
18. *Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastrolia SA, et al.* Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. Front Pediatr 2017;5:178. https://doi.org/10.3389/fped.2017.00178
19. *Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L.* Cancer epigenetics: Moving forward. PLoS Genet 2018;14:e1007362. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007362
20. *Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al.* A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med 2010;363:1211-21. https://doi.org/10.1056/nejmoa0906312
21. *Nascimento J, Ribeiro CCC, Batista RFL, de Britto Alves M, Simoes VMF, Padilha LL, et al.* The First 1000 Days of Life Factors Associated with "Childhood Asthma Symptoms": Brisa Cohort, Brazil. Sci Rep 2017;7:16028. https://doi.org/10.1038/s41598-017-16295-4
22. *DeVries A, Wlasiuk G, Miller SJ, Bosco A, Stern DA, Lohman IC, et al.* Epigenome-wide analysis links SMAD3 methylation at birth to asthma in children of asthmatic mothers. The Journal of allergy and clinical immunology 2017;140:534-42. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.041
23. *DeVries A, Vercelli D*. The neonatal methylome as a gatekeeper in the trajectory to childhood asthma. Epigenomics 2017;9:585-93. https://doi.org/10.2217/epi-2016-0149
24. *Reese SE, Xu CJ, den Dekker HT, Lee MK, Sikdar S, Ruiz-Arenas C, et al.* Epigenome-wide Meta-analysis of DNA Methylation and Childhood Asthma. J Allergy Clin Immunol 2018.
25. *Zhang X, Biagini Myers JM, Yadagiri VK, Ulm A, Chen X, Weirauch MT, et al*. Nasal DNA methylation differentiates corticosteroid treatment response in pediatric asthma: A pilot study. PLoS One 2017;12:e0186150. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186150
26. *Roifman M, Choufani S, Turinsky AL, Drewlo S, Keating S, Brudno M, et al*. Genome-wide placental DNA methylation analysis of severely growth-discordant monochorionic twins reveals novel epigenetic targets for intrauterine growth restriction. Clinical epigenetics 2016;8:70. https://doi.org/10.1186/s13148-016-0238-x
27. *Thamotharan S, Chu A, Kempf K, Janzen C, Grogan T, Elashoff DA, et al.* Differential microRNA expression in human placentas of term intra-uterine growth restriction that regulates target genes mediating angiogenesis and amino acid transport. PLoS One 2017;12:e0176493. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176493
28. *Wu DM, Yan YE, Ma LP, Liu HX, Qu W, Ping J*. Intrauterine growth retardation-associated syncytin b hypermethylation in maternal rat blood revealed by DNA methylation array analysis. Pediatr Res 2017;82:704-11. https://doi.org/10.1038/pr.2017.137
29. *Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH*. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ (Clinical research ed) 2000; 320:1240-3. https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240
30. *Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al*. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. Obesity facts 2019;12:244-58. https://doi.org/10.1159/000500436

31. *Lin X, Lim IY, Wu Y, Teh AL, Chen L, Aris IM, et al*. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. BMC medicine 2017;15:50.
32. *van Dijk SJ, Peters TJ, Buckley M, Zhou J, Jones PA, Gibson RA, et al.* DNA methylation in blood from neonatal screening cards and the association with BMI and insulin sensitivity in early childhood. International journal of obesity (2005) 2018;42:28-35. https://doi.org/10.1038/ijo.2017.228
33. *Cui X, You L, Zhu L, Wang X, Zhou Y, Li Y, et al*. Change in circulating microRNA profile of obese children indicates future risk of adult diabetes. Metabolism: clinical and experimental 2018;78:95-105. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.006
34. *Balazs P, Grenczer A, Rakoczi I, Foley KL*. Continued smoking versus spontaneous quitting among pregnant women living in a high risk environment. Cent Eur J Public Health 2018;26:164-70. https://doi.org/10.21101/cejph.a5048
35. *Kupers LK, Xu X, Jankipersadsing SA, Vaez A, la Bastide-van Gemert S, Scholtens S, et al*. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. International journal of epidemiology 2015;44:1224-37. https://doi.org/10.1093/ije/dyv048
36. *Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al.* DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. American journal of human genetics 2016;98:680-96.
37. *Mamluk L, Edwards HB, Savovic J, Leach V, Jones T, Moore THM, et al*. Low alcohol consumption and pregnancy and childhood outcomes: time to change guidelines indicating apparently 'safe' levels of alcohol during pregnancy? A systematic review and meta-analyses. BMJ Open 2017;7:e015410. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015410
38. *Sharp GC, Arathimos R, Reese SE, Page CM, Felix J, Kupers LK, et al.* Maternal alcohol consumption and offspring DNA methylation: findings from six general population-based birth cohorts. Epigenomics 2018;10:27-42. https://doi.org/10.1101/167791
39. *Portales-Casamar E, Lussier AA, Jones MJ, MacIsaac JL, Edgar RD, Mah SM, et al*. DNA methylation signature of human fetal alcohol spectrum disorder. Epigenetics Chromatin 2016;9:25. https://doi.org/10.1186/s13072-016-0074-4
40. *Lussier AA, Morin AM, MacIsaac JL, Salmon J, Weinberg J, Reynolds JN, et al*. DNA methylation as a predictor of fetal alcohol spectrum disorder. Clinical epigenetics 2018;10:5. https://doi.org/10.1186/s13148-018-0439-6
41. *Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al.* Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. Pediatrics 2015;136:e599-608. https://doi.org/10.1542/peds.2015-1043
42. *Sandman CA, Buss C, Head K, Davis EP*. Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. Biological psychiatry 2015;77:324-34. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.025
43. *Evans LM, Myers MM, Monk C*. Pregnant women's cortisol is elevated with anxiety and depression - but only when comorbid. Archives of women's mental health 2008;11:239-48. https://doi.org/10.1007/s00737-008-0019-4
44. *Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). JAMA pediatrics 2013;167:1102-10. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2764
45. *O'Donnell KJ, Glover V, Barker ED, O'Connor TG*. The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. Development and psychopathology 2014;26:393-403. https://doi.org/10.1017/s0954579414000029
46. *Vangeel EB, Pishva E, Hompes T, van den Hove D, Lambrechts D, Allegaert K, et al.* Newborn genome-wide DNA methylation in association with pregnancy anxiety reveals a potential role for GABBR1. Clinical epigenetics 2017;9:107. https://doi.org/10.1186/s13148-017-0408-5
47. *Sonuga-Barke EJS, Fearon P*. Commentary: Whither the epigenetics of child psychopathology? Some reflections provoked by Barker et al. (2018). J Child Psychol Psychiatry 2018;59:323-6. https://doi.org/10.1111/jcpp.12906
48. *Bohnert KM, Breslau N*. Stability of psychiatric outcomes of low birth weight: a longitudinal investigation. Archives of general psychiatry 2008;65:1080-6. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1080
49. *Veena SR, Gale CR, Krishnaveni GV, Kehoe SH, Srinivasan K, Fall CH.* Association between maternal nutritional status in pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence; a systematic review. BMC pregnancy and childbirth 2016;16:220. https://doi.org/10.1186/s12884-016-1011-z
50. *Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Raikkonen K, Minnis H, Denison FC, et al.* Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children. Psychological medicine 2017;47:353-62. https://doi.org/10.1017/s0033291716002452
51. *Brion MJ, Zeegers M, Jaddoe V, Verhulst F, Tiemeier H, Lawlor DA, et al*. Intrauterine effects of maternal prepregnancy overweight on child cognition and behavior in 2 cohorts. Pediatrics 2011;127:e202-11. https://doi.org/10.1542/peds.2010-0651
52. *Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A.* Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2012;51:477-86.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.02.018
53. *Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S, et al*. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Human reproduction (Oxford, England) 2005;20:413-9. https://doi.org/10.1093/humrep/deh592
54. *Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, Leppa V, Ramaswami G, Hartl C, et al*. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. Science 2018;359:693-7. https://doi.org/10.1101/040022
55. *Prachayasittikul V, Prathipati P, Pratiwi R, Phanus-Umporn C, Malik AA, Schaduangrat N, et al*. Exploring the epigenetic drug discovery landscape. Expert Opin Drug Discov 2017;12:345-62. https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1295954
56. *Bultmann S, Stricker SH*. Entering the post-epigenomic age: back to epigenetics. Open Biol 2018;8. https://doi.org/10.1098/rsob.180013
57. *Hanson MA, Gluckman PD.* Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Physiological reviews 2014;94:1027-76. https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013

MODERN HEALTH WORRIES IN PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS. A PILOT STUDY

Anett FREYLER[1], Péter SIMOR[2], Renáta SZEMERSZKY[3], Zsuzsanna SZABOLCS[1], Ferenc KÖTELES[3]

[1]Doctoral School of Psychology, Eötvös Loránd University; Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University, Budapest
[2]Institute of Psychology, Eötvös Loránd University, Budapest
[3]Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University, Budapest

PRINT | English | https://doi.org/10.18071/isz.72.0337 | www.elitmed.hu

Background – Modern health worries (MHWs) are associated with various indicators of negative affect, conspiracy theories, and paranormal beliefs in healthy individuals.
Purpose – The current pilot study aimed to assess MHWs and indicators of negative affect in patients with affective disorders (N = 66), as well as the possible associations between MHWs and paranoid and schizophrenic tendencies.
Results – Compared to somatic patients, psychiatric patients showed higher levels of MHWs, somatosensory amplification, health anxiety, and somatic symptoms. Medium level associations between MHWs and paranoid ($r = 0.35$, $p < 0.01$) and schizophrenic ($r = 0.37$, $p < 0.01$) tendencies were also revealed. Somatosensory amplification ($\beta = 0.452$, $p < 0.001$) and paranoia ($\beta = 0.281$, $p < 0.01$) significantly contributed to MHWs in multiple linear regression analysis ($R^2 = 0.323$, $p < 0.001$).
Discussion – High (i.e. pathological) levels of negative affect can impact a number of related characteristics. Non-pathological paranoid tendencies might contribute to MHWs. The identification of paranoid tendencies seems to be relevant for the treatment of psychiatric patients exhibiting MHWs.
Conclusion – Patients with affective disorders are characterized by higher levels of modern health worries, health anxiety, and somatosensory amplification. Modern health worries are associated with paranoid tendencies.

Keywords: *negative affect, modern health worries, anxiety, depression, paranoia*

MODERNKORI EGÉSZSÉGFÉLTÉS SZORONGÁSOS ÉS HANGULATZAVAROS BETEGEK KÖRÉBEN

Freyler A; Péter S; Szemerszky R; Szabolcs Zs; Köteles F
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):337–341.

Célkitűzés – A modernkori egészségféltés a negatív affektivitás indikátoraihoz, összeesküvés-elméletekhez és paranormális hiedelmekhez is kapcsolódik egészséges személyekben.
Kérdésfeltevés – A pilot vizsgálat célja a modernkori egészségféltés és a negatív affektivitás indikátorainak felmérése volt pszichiátriai betegek körében. Emellett a modernkori egészségféltés és a paranoid és szkizofrén tendenciák kapcsolatának felderítése is célunk volt.
A vizsgálat módszere – Keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat.
A vizsgálat alanyai – Szorongásos és/vagy hangulatzavarral diagnosztizált betegek (n = 66).
Eredmény – A pszichiátriai betegek a szomatikus betegeknél magasabb fokú modernkori egészségféltéssel, szomatoszenzoros amplifikációs tendenciával és egészségszorongással jellemezhetők. A modernkori egészségféltés közepes erősségű kapcsolatot mutatott a paranoid ($r = 0{,}35$, $p < 0{,}01$) és a szkizofrén ($r = 0{,}37$, $p < 0{,}01$) tendenciákkal. A többszörös lineáris regressziós elemzésben a szomatoszenzoros amplifikáció ($\beta = 0{,}452$, $p < 0{,}001$) és a paranoia ($\beta = 0{,}281$, $p < 0.01$) járult hozzá szignifikáns mértékben a modernkori egészségféltéshez ($R^2 = 0{,}323$, $p < 0{,}001$).
Következtetés – A szorongásos és/vagy hangulatzavarral diagnosztizált betegekre fokozott mértékű egészségféltés, egészségszorongás és szomatoszenzoros amplifikáció jellemző. A modernkori egészségféltéshez paranoid tendencia kapcsolódik.

Kulcsszavak: *negatív affektivitás, modernkori egészségféltés, szorongás, depresszió, paranoia*

Correspondent: Ferenc KÖTELES, Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University; 1117 Budapest, Bogdánfy Ödön u. 10. E-mail: koteles.ferenc@ppk.elte.hu
https://orcid.org/0000-0001-5460-5759

Érkezett: 2018. július 9. Elfogadva: 2018. október 2.

Modern health worries (MHWs), the worries about possible harmful effects of modern life and technologies (e.g. traffic fumes, food additives, mobile phones), are increasing in the developed countries[1]. They are associated with a variety of subjective symptoms, worse perceived health status, self-certified sick leave, depression, and increased utilization of health care services[1–4]. Concerning trait-like personality characteristics, associations with negative affect, somatosensory amplification, and health anxiety were reported[1, 3, 5–7]. Based on these findings, it was concluded that somatic symptoms distress (i.e. illness) represents a major factor behind MHWs[7]. In accordance with the aforementioned findings, elevated levels of MHWs were reported in people with idiopathic environmental intolerances (IEIs), e.g., multiple chemical sensitivity or electromagnetic hypersensitivity[8, 9]. To date, no systematic research has been carried out in patients with affective disorders, who are characterized by chronic symptoms and conditions that also belong to the umbrella term negative affect[10].

Another line of empirical research revealed that MHWs were also associated with holistic thinking[7], spirituality[11], intuitive-experiential thinking style[11], paranormal beliefs[12], a negative attitude towards science[13], and medical conspiracy theories[14]. From a clinical point of view, these phenomena, although do not necessarily reach the pathological level, might refer to psychotic-delusional, or, using a dimensional approach, schizotypal[11] and paranoid[14] tendencies. In past research, these tendencies were assessed using various attitude scales and questionnaires developed to measure individual differences dominantly within the healthy domain. Results obtained with instruments designed to directly measure these constructs within the pathological domain would considerable extend our current knowledge concerning the background of MHWs.

In the present pilot study, it was expected that (1) MHWs, (2) somatic symptoms, (3) somatosensory amplification, and (4) health anxiety would be relatively increased among patients with affective disorders. We also assumed a positive association between MHWs and (5) schizotypal and (6) paranoid tendencies.

Method

PARTICIPANTS

Participants were psychiatric patients with a diagnosis of DSM-IV Axis I mood or anxiety disorder (in terms of ICD-10: mood/affective disorders, F30-39 or neurotic, stress related and somatoform disorders, F40-49) without psychotic symptoms. During the study period (9 months), all patients who were directed to the psychiatric department of the hospital and belonged to one of the aforementioned diagnostic categories were asked to participate. No data on substance use, severity, findings of subsequent diagnostic procedures, and medication are available. Participants completed the questionnaires on their own along with other diagnostic tests in the hospital. They received the information that the questionnaires assess health related worries and the results do not impact their diagnosis and treatment. Five patients (6.9%) refused participation in the study. Out of the 68 data set obtained, two was excluded due to missing data. The final data-set consists of 66 patients (77.3% female; age: 20-65 yrs, M = 44.1, SD = 12.12 yrs; educational qualification: 33.8% elementary school, 49.2% high school, 16.9% university level). The study was approved by the Research Ethical Committee of the university (2011/38/2) and the hospital (0/158-0/2011). Participants signed an informed consent form before completing the questionnaires.

QUESTIONNAIRES

Somatosensory Amplification Scale (SSAS)[15, 16] assesses the tendency to experience somatic sensation as intense, noxious, and disturbing. The SSAS consists of 10 items that are rated on a 5-point Likert scale (1: *not at all* ... 5: *extremely*). Higher scores refer to higher levels of amplification tendency. Internal consistency of the scale was 0.700 in the present study.

Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Severity Scale (PHQ-15)[17] is a 15-item scale designed to measure how disturbing the most common somatic symptoms (e.g. headache, nausea) were in the last 4 weeks on a 3-point Likert scale (0: *not bothered at all* ... 2: *bothered a lot*). Cronbach's α coefficient in the current study was 0.860.

The *Short version of the Health Anxiety Inventory* (SHAI)[18, 19] measures the fear of having a serious illness independently of actual physical health status with 18 items on a 4-point scale. Higher scores refer to higher levels of health anxiety. Cronbach's α coefficient was 0.860 in the present study.

Modern Health Worries Scale (MHWS)[1, 20] is a 25-item scale that measures people's concerns of modernity (e.g. amalgam dental fillings, overuse of antibiotics, electromagnetic radiation) affecting their health. Items are rated on a 5-point Likert scale (1: *not at all* ... 5: *extremely*). Higher scores indicate more worries. In the present study, the internal consistency of the Hungarian version was 0.951.

Table 1. *Descriptive statistics (means and standard deviations) and results of pair-wise comparisons*

	Psychiatric patients (n = 66)	Somatic outpatients	t	p	Cohen's d	η^2
Somatosensory amplification	30.15 ± 6.412	27.22 ± 7.34616 (n = 562)	3.104	0.002	0.425	0.0432
Subjective somatic symptoms	16.86 ± 5.971	9.10 ± 5.69416 (n = 562)	10.420	< 0.001	1.330	0.3066
Health anxiety	43.97 ± 9.174	34.16 ± 7.5793 (n = 180)	8.485	< 0.001	1.166	0.2537
Modern health worries	74.85 ± 20.262	68.07 ± 22.5183 (n = 180)	2.148	0.033	0.317	0.0245
Paranoia	65.39 ± 11.670	–	–	–	–	–
Schizophrenia	66.76 ± 14.143	–	–	–	–	–

Table 2. *Pearson-correlations between the assessed variables*

N = 66	SSAS	PHQ-15	SHAI	Paranoia	Schizophrenia
Modern health worries	0.50***	0.44***	0.28*	0.35**	0.37**
Somatosensory amplification (SSAS)	–	0.42***	0.37**	0.15	0.24*
Subjective somatic symptoms (PHQ-15)	–	–	0.36**	0.37**	0.46***
Health anxiety (SHAI)	–	–	–	0.16	0.36**
Paranoia	–	–	–	–	0.76***

The *Paranoia* (Pa) scale of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)[21] was used to assess paranoid tendencies, e.g. , suspiciousness, general distrust of others, and false accusations.

The *Schizophrenia* (Sc) scale of the MMPI measures the propensity to delusions, diffuse or bizarre thoughts, and social alienation.

STATISTICAL ANALYSIS

Data was analyzed using the SPSS v20 software. For SSAS, PHQ-15, SHAI, and MHWS scores, patients' data was compared to data obtained from patients visiting their general practitioners (GPs)[3, 16] using Student t-test. Associations between the assessed variables were estimated with Pearson correlation. Finally, a multiple linear regression analysis was carried out with MHWS score as criterion variable; predictor variables (SSAS, PHQ-15, SHAI, MHWS, MMPI-Pa, MMPI-Sc) were entered using the STEPWISE method.

Results

Descriptive statistics and results of t-tests are presented in **Table 1**. Psychiatric patients showed higher scores than somatic patients with respect to all four constructs, with small-medium (somatosensory amplification, MHWs) or large (somatic symptoms, health anxiety) effect size. Concerning paranoid and schizophrenic tendencies, psychiatric patients showed elevated but not extremely high T-scores.

Correlation analysis indicated weak to medium level positive associations between MHWS, and PHQ-15, SHAI, and SSAS scores. Similarly, MHWS were positively associated with the Paranoia and Schizophrenia scales of MMPI (medium level associations; for details, see **Table 2**).

In the first step of the multiple linear regression analysis ($R^2 = 0.246$, $p < 0.001$), SSAS score was entered in the equation ($\beta = 0.496$, $p < 0.001$). The second step ($R^2 = 0.323$, $p < 0.001$) indicated the significant contribution of MMPI-Pa ($\beta = 0.281$, $p = 0.009$) beyond SSAS ($\beta = 0.452$, $p < 0.001$).

Discussion

Psychiatric patients diagnosed with DSM-IV Axis I mood and/or anxiety disorder showed higher levels of modern health worries, subjective somatic symptoms, health anxiety, and somatosensory amplification than patients visiting their GPs. As these psychiatric conditions are characterized by high levels of negative affect[10], and the four assessed constructs are also associated with negative affect[3, 22], these findings demonstrate that negative affect (i.e. anxiety, depression) has a general impact on psychological functioning, influencing a variety of cognitive-

emotional processes[23]. From a cognitive point of view, high (pathological) level negative affect leads to marked cognitive distortions such as catastrophisation tendency and externalizing attribution style which increase the four aforementioned characteristics. The weak to medium level associations between the four constructs also support this view. Moreover, no association between MHWs and negative affect was found in healthy participants in several studies[9, 24], thus the finding that MHWs are increased in individuals with high level of negative affect represent an important contribution to the literature. Of course, the above mentioned cognitive distortions might directly contribute to the worrying tendency and increase MHWs.

The current study replicates the already reported[3, 5–7] connections between MHWs and somatosensory amplification, health anxiety, and somatic symptoms in a clinical sample. However, the associations with schizophrenic and paranoid tendencies are novel, as these connections have not been assessed with clinical instruments to date. As the contribution of paranoia remained significant even after partialling out the effect of somatosensory amplification, it might represent an important feature of MHWs. Among patients with idiopathic environmental intolerances (e.g. multiple chemical sensitivity or electromagnetic hypersensitivity), a high prevalence of psychiatric disorders (usually somatoform disorders, affective and anxiety disorders, impacting 36-100% of patients) is reported[25, 26]. In a German study, however, 18 of 120 patients with environmental illness were diagnosed with paranoid hallucinatory psychosis[27], and paranoid ideation tendency was increased in another study as well[26]. Elevated schizophrenia scores in patients with multiple chemical sensitivity were also reported[28]. Generally, environmental illnesses are characterized by a strong and fixed belief, or overvalued idea, concerning the cause of the complaints, that is practically impossible to change through logical reasoning and empirical evidence[29]. As persecutory delusions (i.e. threat beliefs) are among the most frequently occurring delusions and symptoms of psychosis[30], the association between paranoid tendencies and modern health worries appears logical. Paranoid thinking style is characterized by dissociation and externalization of dangerous or even unpleasant contents, hypervigilance to possible threats, malignancy, and distortion of reality to justify assumed associations and external threats. High level of perceived threat posed by modern environmental factors fits very well in this worldview.

Findings of the current study support the view that the MHWs phenomenon can not be regarded as a pure manifestation of negative affect[11, 22]. A further, independent dimension beyond illness distress also plays a role. This dimension is characterized primarily by holistic thinking and spirituality, i.e., indicators of intuitive-experiential information processing style[11]. However, paranoid tendencies, e.g. false accusations (mistaken attribution and distrust) and a general suspiciousness appear to be involved as well. These tendencies, interacting with the usually exaggerated media reports on the risk posed by various environmental factors[1], may considerably increase individuals' vulnerability to MHWs. In the treatment of patients with idiopathic environmental illness, health professionals should take into account possible paranoid tendencies. Beyond their contribution to the illness, these also might reduce compliance and confidence in traditional medical approaches.

The current study is not without limitations. First, it is a cross-sectional pilot study conducted in a non-representative and relatively small patient sample, primarily with explorative goals. Therefore, a number of potential confounders might have impacted the results, thus they might not be comparable with those obtained in other studies. Second, scales from the first version of the MMPI were used, although a revised version is available. Third, the control samples were obtained from different populations which makes the results of the group-wise comparisons questionable. To draw a final conclusion, replication of the reported findings in more homogeneous and more precisely defined samples using a more recent instrument for the assessment of pathological tendencies would be necessary.

Conclusion

Patients with affective disorders are characterized by higher levels of modern health worries, health anxiety, and somatosensory amplification. Modern health worries are associated with paranoid tendencies. The identification of paranoid tendencies might be relevant for the treatment of psychiatric patients exhibiting MHWs.

ACKNOWLEDGEMENTS
This research was supported by the Hungarian National Scientific Research Fund (K 109549, K 124132) and the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (for R. Szemerszky). Péter Simor was supported by the Hungarian Scientific Research Fund (NKFI PD 115432) of the National Research, Development and Innovation Office.

DECLARATION OF INTEREST: None.

REFERENCES

1. *Petrie KJ, Sivertsen B, Hysing M, et al*. Thoroughly modern worries: the relationship of worries about modernity to reported symptoms, health and medical care utilization. J Psychosom Res 2001;51:395-401. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00219-7
2. *Indregard A-MR, Ihlebæk CM, Eriksen HR*. Modern health worries, subjective health complaints, health care utilization, and sick leave in the norwegian working population. Int J Behav Med 2013;20:371-377. https://doi.org/10.1007/s12529-012-9246-1
3. *Köteles F, Simor P*. Modern health worries, somatosensory amplification, health anxiety, and well-being. A Cross-sectional Study. Eur J Mental Health 2014;9:20-33. https://doi.org/10.5708/ejmh.9.2014.1.2
4. *Rief W, Glaesmer H, Baehr V, Broadbent E, Brähler E, Petrie KJ*. The relationship of modern health worries to depression, symptom reporting and quality of life in a general population survey. J Psychosom Res 2012;72:318-20. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.11.017
5. *Andersen JH, Jensen JC*. Modern health worries and visits to the general practitioner in a general population sample: An 18 month follow-up study. Journal of Psychosomatic Research 2012;73:264-7. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.07.007
6. *Filipkowski KB, Smyth JM, Rutchick AM, et al*. Do healthy people worry? Modern health worries, subjective health complaints, perceived health, and health care utilization. Int J Behav Med 2010;17:182-8. https://doi.org/10.1007/s12529-009-9058-0
7. *Köteles F, Simor P*. Illness and holistic thinking as major dimensions behind modern health worries. International Journal of Behavioral Medicine. 2014; in Press. https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5
8. *Bailer J, Witthöft M, Rist F*. Modern health worries and idiopathic environmental intolerance. J Psychosom Res 2008;65: 425-33. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.006
9. *Dömötör Z, Doering BK, Köteles F*. Dispositional aspects of body focus and idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). Scand J Psychol 2016;57:136-43. https://doi.org/10.1111/sjop.12271
10. *Watson D, Clark LA*. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states. Psychol Bull 1984;96: 465-90. https://doi.org/10.1037//0033-2909.96.3.465
11. *Köteles F, Simor P, Czető M, Sárog N, Szemerszky R*. Modern health worries - the dark side of spirituality? Scand J Psychol 2016;57:313-20. https://doi.org/10.1111/sjop.12297
12. *Jeswani M, Furnham A*. Are modern health worries, environmental concerns, or paranormal beliefs associated with perceptions of the effectiveness of complementary and alternative medicine? Br J Health Psychol 2010;15:599-609. https://doi.org/10.1348/135910709x477511
13. *Furnham A*. Are modern health worries, personality and attitudes to science associated with the use of complementary and alternative medicine? Br J Health Psychol 2007;12:229-43. https://doi.org/10.1348/135910706x100593
14. *Lahrach Y, Furnham A*. Are modern health worries associated with medical conspiracy theories? Journal of Psychosomatic Research 2017;99:89-94. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.004
15. *Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL*. The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. J Psy Res 1990;24:323-34. https://doi.org/10.1016/0022-3956(90)90004-a
16. *Köteles F, Gémes H, Papp G, et al*. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyar változatának validálása. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2009;10:321-35. https://doi.org/10.1556/0406.18.2017.014
17. *Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW*. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. Psychosom Med 2002;64:258-66. https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008
18. *Köteles F, Simor P, Bárdos G*. A Rövidített Egészségszorongás Kérdőív (SHAI) magyar verziójának kérdőíves validálása és pszichometriai értékelése. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2011;12:191-213. https://doi.org/10.1556/0406.18.2017.014
19. *Salkovskis PM, Rimes KA, Warwick HMC, Clark DM*. The Health Anxiety Inventory: development and validation of scales for the measurement of health anxiety and hypochondriasis. Psychol Med 2002;32:843-53. https://doi.org/10.1017/s0033291702005822
20. *Köteles F, Szemerszky R, Freyler A, Bárdos G*. Somatosensory amplification as a possible source of subjective symptoms behind modern health worries. Scand J Psychol 2011;52:174-8. https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00846.x
21. *Hathaway SR, McKinley JC*. The Minnesota Multiphasic Personality Schedule. Minneapolis, MN, US: University of Minnesota Press; 1942.
22. *Köteles F, Simor P*. Somatic symptoms and holistic thinking as major dimensions behind modern health worries. IntJ Behav Med 2014;21:869-76. https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5
23. *Watson D, Pennebaker JW*. Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. Psychol Rev 1989;96:234-54. https://doi.org/10.1037//0033-295x.96.2.234
24. *Witthöft M, Freitag I, Nußbaum C, et al*. On the origin of worries about modern health hazards: Experimental evidence for a conjoint influence of media reports and personality traits. Psychol Health Epub 2017 Jul 31.:1-20. https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1357814
25. *Bornschein S, Förstl H, Zilker T*. Idiopathic environmental intolerances (formerly multiple chemical sensitivity) psychiatric perspectives. J Intern Med 2001;250:309-21. https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00870.x
26. *Bornschein S, Hausteiner C, Konrad F, Förstl H, Zilker T*. Psychiatric morbidity and toxic burden in patients with environmental illness: a controlled study. Psychosom Med 2006;68:104-9. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195723.38991.bf
27. *Köppel C, Fahron G*. Toxicological and neuropsychological findings in patients presenting to an environmental toxicology service. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33:625-9. https://doi.org/10.3109/15563659509010619
28. *Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B*. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. Psychosom Med 1996; 58:38-49. https://doi.org/10.1097/00006842-199601000-00007
29. *Henningsen P, Priebe S*. New environmental illnesses: what are their characteristics? Psychother Psychosom 2003; 72:231-4. https://doi.org/10.1159/000071893
30. *Freeman D, Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Bebbington PE*. A cognitive model of persecutory delusions. British Journal of Clinical Psychology 2002;41:331-47. https://doi.org/10.1348/014466502760387461

ROLE OF POSITIONING BETWEEN TRUNK AND PELVIS IN LOCOMOTOR FUNCTION OF AMBULANT CHILDREN WITH AND WITHOUT CEREBRAL PALSY

Jose Manuel SANZ-MENGIBAR[1, 2], Fernando SANTONJA-MEDINA[3, 4]

[1]Clinica de Rehabilitacion Madrid, Spain
[2]Balancephysio Vojta UK, London, UK
[3]Faculty of Medicine, University of Murcia, Spain
[4]V. de la Arrixaca University Hospital, Department of Traumatology, Murcia, Spain

English | https://doi.org/10.18071/isz.72.0343 | www.elitmed.hu

Purpose – To understand if children with and without cerebral palsy share the same lumbar postural control threshold on the sagittal plane for the transition between each walking locomotor stage.
Method – Observational analysis of sagittal trunk-pelvis kinematics of 97 children with cerebral palsy and 73 with typical development, according to their locomotor stage.
Results – Among children with typical development, all average and minimum measurements of the sagittal lumbar curve during the gait events were correlated with age and the locomotor stages of development. Among children with cerebral palsy, there were significant correlations between all average and minimum values of the sagittal lumbar curve and locomotor stages of development but not age.
Conclusions – We conclude that, for the same locomotor level, there are no common postural patterns between children with typical development and those with spastic bilateral cerebral palsy for the position between trunk and pelvis in the sagittal plane. Maximal lordosis reduction between trunk and pelvis may change with age or even training, but does not make a positive effect on the locomotor level, while basal and maintenance capacities could explain locomotor function. Trials that failed to assess quality of movement may now have a better understanding of how different interventions improve posture towards the next functional level.

Keywords: *neurodevelopment, postural control, developmental disability, cerebral palsy, spine*

AZ ÁGYÉKTÁJÉK POSTURALIS ÉS JÁRÁSIEGYENSÚLY-KONTROLLJA OXIGÉNHIÁNYOS SPASTICUS AGYI BÉNULÁSBAN SZENVEDŐ GYERMEKEKNÉL
Sanz-Mengibar JM, MD; Santonja-Medina F, MD
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):343–351.

Cél – Azt vizsgáltuk, hogy azonos-e a spasticus agyi bénulásban szenvedő és az egészséges gyermekek lumbalis posturalis kontrollküszöbértéke a sagittalis síkban, a járási lokomotoros stádiumok közötti átmenetek során.
Módszer – Az ágyéktájéki sagittalis kinematika lokomotor-stádiumok szerinti obszervációs vizsgálata 97, cerebralis palsyban szenvedő, illetve 73, tipikus fejlődést mutató gyermek összehasonlításával.
Eredmények – A tipikus fejlődést mutató gyermekek esetében a különböző testtartásokban a sagittalis lumbalis görbület valamennyi átlagos és minimumértéke összefüggést mutatott az életkorral és a lokomotoros fejlettségi stádiumokkal. A cerebralis palsyban szenvedő gyermekek esetében a sagittalis lumbalis görbület valamennyi átlagos és minimumértéke szignifikáns összefüggést mutatott a lokomotoros fejlettségi stádiumokkal, azonban az életkorral nem.
Következtetések – Ugyanazon lokomotoros fejlettségi stádiumokban az ágyéktájék sagittalis síkú, törzs és medence közötti pozíciója eltérő posturalis mintázatot mutat kétoldali spasticus agyi bénulásban szenvedő és tipikus fejlődést mutató gyermekeknél. A törzs és a medence közötti lordosis csökkenésének maximuma az életkorral vagy tréning révén változhat, ennek azonban lokomotoros szinten nem jelentkezik pozitív hatása, míg az alap- és fenntartó kapacitások magyarázhatják a lokomotoros funkciót. A mozgásminőséget eddig nem vizsgáló kutatások után lehetővé válhat annak megértése, hogy a különböző intervenciók hogyan segítik elő a testtartás javulását.

Kulcsszavak: *idegrendszeri fejlődés, posturalis kontroll, fejlődési rendellenesség, spasticus agyi bénulás, gerinc*

Correspondent: Dr. Jose Manuel SANZ-MENGIBAR; 113 Gauden Road SW4 7LE. London, UK.
E-mail: jmsmengibar@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2576-0332

Érkezett: 2018. szeptember 28. Elfogadva: 2018. október 18.

Posture of the lumbar spine during typical gait is quite variable from one person to another, making generalizations about the underlying motion pattern impossible. There are typical trunk bending motions in healthy persons at normal walking speed, but the changes in spinal posture on the sagittal plane during gait are more difficult to quantify[1, 2], especially if measured relative to a global reference frame[3–6]. Trunk range of motion (ROM) relative to another body segment is greater than trunk ROM relative to the room coordinates across activities such as stair-descending, stair-climbing or rising from a chair[7] therefore, movement of the trunk should be interpreted in reference to the pelvis[8, 9]. The independent movement between trunk and pelvis at different gait events leads us to believe that relative movement between both segments may be the key to understand spine postural control[10]. The vertebral column of vertebrates is considered the main locomotor organ within the trunk, even if humans have reduced sagittal bending of the trunk and spine[11, 12]. Vertebrae trunk shows systematic deformations in all three degrees of freedom in cyclical locomotion while all neuronal activation of muscles originates from the spinal cord[12], leading us to think that trunk and spine postural control act as a frame to support human gait.

Decreased thoracic kyphosis, increased lumbar ROM and increased lumbar lordosis during stance and swing (double bump pattern) have been observed in children with spastic bilateral cerebral palsy, whereas these angles appear more stable in typically developing children[10]. Comparisons of spine posture between children with typical development and those with cerebral palsy at their developmental stages have not been found in the literature. Posture during typical gait varies with age, and needs to be quantified according to the maturation of the gait pattern. Spinal posture is also different for children with cerebral palsy, because they experience impairment in this locomotor development[13].

Gross motor function and mobility have important roles for classification and research involving children with cerebral palsy[14]. The impact of posture between trunk and pelvis in the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) has been previously reported[15, 16], however, this classification system of the locomotor skills describes children with cerebral palsy only and cannot be applied children with typical development. Alternatively, the Locomotor Stages classification system[16–19] is reliable, sensitive and specific to gross motor function, is equivalent to GMFCS, and allows researchers to plot both children with typical development and those with cerebral palsy (**Supplemental Table S1**[14]). The Locomotor Stages system has been used for clinical assessment and research to quantify therapeutic outcomes in patients with cerebral palsy[14, 20]. Within the International Classification of Functioning, Disability and Health[21], Locomotor Stages takes into account independent activity and participation components, as well as postural body function[14].

Our hypothesis is that children with and without cerebral palsy share the same lumbar postural control threshold on the sagittal plane for the transition between each walking locomotor stage. The goal of this study is to investigate this by comparing the posture of the lumbar spine (trunk-pelvis relation) during gait in typically developed children and those with bilateral spastic cerebral palsy, and by analyzing how these may vary according to age and locomotor stages.

Methods

To achieve the desired comparisons in posture between children with cerebral palsy and those with typical development, we sought to statistically relate the Locomotor Stages classification system with trunk movement in reference to the pelvis, measured during three-dimensional gait analysis (3DGA) in both groups of children. Data were collected from the movement lab database according to the following inclusion criteria: ability to ambulate barefoot at least 15 feet in a forward direction; having two representative trials from right and left cycles in their 3DGA; and having reached Locomotor Stages 6, 7, 8 or 9 (with an assistive device when necessary). In all cases, the children's legal representatives gave written informed consent for us to use these collected data for scientific purposes. Exclusion criteria were: diagnosis of spastic unilateral or non-spastic CP; incomplete data regarding measures of interest or fewer than two gait trials; no trunk markers or impossibility of building the Plug In Gait (PIG) model[22]; video-recordings or clinical records limiting the available information during 3DGA and functional classification.

PARTICIPANTS

We made observational analysis of male and female children aged 2-18 years from groups with typical development (TD) and with bilateral spastic cerebral palsy (CP). Data from 73 out of 96 children

Table 1. *Sample distribution*

Age group* (Years)	Typical Development n=73 Locomotor Stage				Bilateral Cerebral Palsy n=97 Locomotor Stage			
	6	7	8	9	6	7	8	9
<2	0	2	-	-	No walking children with CP at this age			
2-4	0	0	8	0	2	2	0	0
4-6	-	-	0	12	4	4	0	0
6-12	-	-	-	32	19	23	4	5
12-18	-	-	-	19	7	17	3	7
Average age	8.3 years				10.6 years			
Gender distribution	42 females 31 males				53 females 44 males			

(-) Non-possible clinical finding in TD.

* According to Gross Motor Function Classification System

with typical development and 97 out of 107 children with bilateral cerebral palsy met the inclusion criteria **(Table 1)**.

PROCEDURE

The children walked at a self-selected speed on a nine meter walk way in the gait laboratory. The Vicon motion capture system with six infrared cameras was used for 3DGA (VICON, Oxford Metrics, Oxford UK), with a sampling rate of 120 Hz. Vicon Nexus (1.8.2) was used to define gait cycles and to calculate spatial-temporal parameters, sagittal kinematics data. Upper body was modeled according to the PIG model. Sagittal Spine Angles were used to reflect the relative movement between the pelvis and trunk[23]. A spine Flexion/Extension measure is defined in 3DGA by the angle between the sagittal thorax axis and the sagittal pelvis axis around the fixed transverse axis of the pelvis. A positive (flexion) angle value corresponds to the situation in which the thorax is tilted forward, and a negative (extension) angle value refers to the thorax being tilted backwards relative to the pelvis.

Trunk-pelvis posture on the sagittal plane for the transition among the GMFCS of the 97 children with cerebral palsy has been previously reported[16] and that research provided reference values for the current gold standard classification system of this condition. Our present study requires doing projections with this information in order to make it comparable to children with typical development; however, data obtained from the same sample were different because the calculation of the spine angles had to adjust to four different levels of walking ability (instead of three). Age groups according to GMFCS[24] were taken into account for data analysis as shown in **Table 1**.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Murcia (ID: 1182/2015).

STATISTICAL ANALYSIS

Two representative trials from the right and left gait cycles were used for further data processing with custom-made Matlab routines (Mathworks R2009a). Minimum, maximum and average degrees of the Spine Angles were extracted at different gait events of the trials. Minimum values stand for the basal lordotic posture, maximum values include lordotic posture reduction for propulsion and average values describe the maintenance posture. The following data from the sagittal plane at the following left (le) and right (ri) leg events were plotted against Locomotor Stage and age: Loading Response (LoadiResp), Preswing (Preswing), mean of Single Support (SpineSS), mean of Swing Phase (SpineSwing), mean of Stance Phase (SpineStance), and mean of Gait Cycle (SpineGC). Spearman correlation coefficients were calculated, and Ordinary Least Squares (OLS) was used to investigate whether there was a relationship between the variables: Locomotor Stages, spinal curves and age (ordinal data). Level of significance was set to alpha = 0.0001. Statistical analyses were performed using STATA 12.0 software package for Windows.

Results

COMPARISON BETWEEN CHILDREN WITH TD AND THOSE WITH CP

As expected, there were significant correlations between Locomotor Stages and the group of chil-

Table 2. *Overall significant correlations of the sagittal Spine Angles in both children with typical development (TD) and cerebral palsy (CP)*

Spine Angle at gait event of phase	CP vs TD	Locomotor Stage	AGE GROUP
Maximum Spine Angles Gait Cycle (left)	0.684(**)	-0.514(**)	0.233(**)
Maximum Spine Angles Gait Cycle (right)	0.673(**)	-0.463(**)	0.257(**)
Maximum Spine Angles Stance phase (left)	0.654(**)	-0.494(**)	0.267(**)
Maximum Spine Angles Stance phase (right)	0.656(**)	-0.488(**)	0.268(**)
Maximum Spine Angles Loading Response (left)	0.571(**)	-0.454(**)	0.356(**)
Maximum Spine Angles Loading Response (right)	0.591(**)	-0.438(**)	0.352(**)
Maximum Spine Angles Preswing phase (left)	0.555(**)	-0.407(**)	0.213(**)
Maximum Spine Angles Preswing phase (right)	0.562(**)	-0.372(**)	0.230(**)

* $p<0.01$
** $p<0.001$
*** $p<0.0001$

dren (-0.764, $p<0.001$) and also differences were observed in age distribution between Locomotor Stages. For the TD children in the sample, all but 8 in the 2 and 4 group were in the highest stage (LS 9).

All maximum values of the sagittal plane of the Spine Angles during the investigated gait events were significantly different between children with TD and children with CP. There were no significant differences between Minimum and Average spine values between these groups. Significant values for the correlations between Locomotor Stages and age are described in **Table 2**. The age group correlated poorly with all spine values, except at Loading Response, if both types of children were analyzed together. Mean descriptive minimum, maximum and average values of each Locomotor Stages in children with typical development and with cerebral palsy can be found in the **Supplementary Table S2**, **S3** and **S4**.

CHILDREN WITH TYPICAL DEVELOPMENT

Among children with TD, all average and minimum measurements of the sagittal plane of the Spine Angles during the gait events were positively correlated with the age group, but showed poor positive correlations with the locomotor stages of development **(Table 3)**. Significant correlations were found in all the average and minimum measurements when studying the Locomotor Stages in combinations with the age group (similar to age correlation values, **Supplemental Table S5**). Maximal spine values were never correlated with age, Locomotor Stages or the combination of both variables.

Significant regressions were found in all average and minimum measurements of the sagittal plane of the Spine Angles during the investigated gait events and the age groups in TD children. Regressions of Locomotor Stages were only significant in average and minimum measurements of the spine during the right side gait cycle, at Single Support, Stance, Swing, Preswing and Loading Response events. This last event showed significant regression with the minimum spine angle value for the left gait cycle. However, no significant regressions were found in the combined variable LS-age group.

CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Among children with cerebral palsy, there were significant correlations between all average and minimum values of the Spine Angles and locomotor stages of development. However, correlations between the Locomotor Stages and all average and minimum sagittal spine angles become evident from the age of 12 (0.528, $p<0.001$. **Supplemental Table S6**). Maximal spine values were never correlated with the functional level.

The age group, as independent variable, correlated only with maximal values of Spine Angles during Loading Response in all functional levels (right side 0.386, $p<0.001$ and left side 0.403, $p<0.001$), and poorly with Maximum Stance values (left 0.214, $p<0.01$ and right 0.207, $p<0.01$) and with Maximum values during swing phase (left 0.220, $p<0.01$ and right 0.238, $p<0.01$). Poorer or non-significant correlations were found if the Spine Angles were plotted to the combined variable Locomotor Stage-age.

When the effect of age in children with cerebral

Table 3. *Significant correlations of Sagittal Spine Angles in TD children with age*

Average Spine Angles Gait Cycle (left)	Average Spine Angles Gait Cycle (right)	Minimum Spine Angles Gait Cycle (left)	Minimum Spine Angles Gait Cycle (right)
0.479(**)	0.478(**)	0.478(**)	0.471(**)
Average Spine Angles Stance phase (left)	Average Spine Angles Stance Phase (right)	Minimum Spine Angles Stance Phase (left)	Minimum Spine Angles Stance Phase (right)
0.490(**)	0.489(**)	0.478(**)	0.471(**)
Average Spine Angles Loading Resp (left)	Average Spine Angles Loading Resp (right)	Minimum Spine Angles Loading Resp (left)	Minimum Spine Angles Loading Resp (right)
0.508(**)	0.490(**)	0.490(**)	0.476(**)
Average Spine Angles Preswing phase (left)	Average Spine Angles Preswing phase (right)	Minimum Spine Angles Preswing phase (left)	Minimum Spine Angles Preswing phase (right)
0.485(**)	0.484(**)	0.494(**)	0.477(**)
Locomotor Stage			
Average Spine Angles Gait Cycle (left)	Average Spine Angles Gait Cycle (right)	Minimum Spine Angles Gait Cycle (left)	Minimum Spine Angles Gait Cycle (right)
0.2723*	0.2557*	0.2625*	0.2376*
Average Spine Angles Stance phase (left)	Average Spine Angles Stance Phase (right)	Minimum Spine Angles Stance Phase (left)	Minimum Spine Angles Stance Phase (right)
0.2885*	0.2534*	0.2665*	0.2343*
Average Spine Angles Loading Resp (left)	Average Spine Angles Loading Resp (right)	Minimum Spine Angles Loading Resp (left)	Minimum Spine Angles Loading Resp (right)
0.2887*	0.2443*	0.2833*	0.2373*
Average Spine Angles Preswing phase (left)	Average Spine Angles Preswing phase (right)	Minimum Spine Angles Preswing phase (left)	Minimum Spine Angles Preswing phase (right)
0.2941*	0.2517*	0.2825*	0.2370*

* $p<0.01$
** $p<0.001$
*** $p<0.0001$

palsy was analyzed independently in each Locomotor Stage, moderate positive correlations were observed in all average and minimum Spine Angles in children LS 6 (between 0.490 and 0.544, $p<0.001$). The correlation of age was significant only with Maximum Spine Angles during Loading Response (right side 0.426, $p<0.001$ and left side 0.453, $p<0.001$) in children stabilized at LS 7, only on the left side in children with LS 8 (Max Loading Response Left 0.453, $p<0.001$) and with Maximum values during right swing phase in children with LS 9 (0.596, $p<0.001$).

Significant regressions of all average and minimum values of the sagittal Spine Angles with the Locomotor Stage, and with the age group were observed in children with cerebral palsy. As well as in TD children, no significant regressions were found in the combined variable Locomotor Stage-age group.

Discussion

CHILDREN WITH TYPICAL DEVELOPMENT

There are specific basal and maintenance positions of the spine for the same function level and each age group of children with TD. Positive correlations mean that older children with higher functional levels show a less extended posture between trunk and pelvis during typical development gait.

The significant regressions of the minimum and average values of the sagittal Spine Angles are asymmetrical during the gait cycle in children with typical development when the functional level is investigated independently of the age. The functional level depends specifically on their basal and maintenance position between trunk and pelvis at the Stance, Single Support, Loading Response and pre Swing of the right side (all phases with contact

or stance on the right foot). The significance disappears in the average value during the swing phase of the right foot (and therefore stance on the left). Also, Average Swing of the right side and Maximum Loading response on the left side are correlated but these seem to be marginal and random, as no other relations have been observed with these events. This supports the asymmetric design of LS, which takes into account a differentiated functional level described during specific trunk control on one leg support (LS 8) towards the other (LS 9). Other studies have also found that children could stand at least 2 seconds on one leg at age four for corrected and chronological age, and there were no significant differences between premature or full term children[25]. Non-important asymmetry was found in the postural control of the center of pressure when standing on the right or left foot in both groups, confirming the bilateral stability reached at the fourth year of typical development[25], scored as LS 9. In our sample, a previous predominance of the right foot stance to control the basal and maintenance of the lumbar spine according to the functional level can be observed. Asymmetrical distribution of the children with right or left dominance in our sample, and movements in other planes could explain this.

CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

In children with CP, average and minimum measurements of the sagittal trunk-pelvis positioning were specific for the same gross motor level and independent of the age, but there was only moderate evidence from age 12. Substantial variability of lower limb kinematic parameters within functional levels and overlap across them do not allow gross motor level to be defined by a specific gait pattern[26]; however our research explains the clinical differences in Locomotor Stages and GMFCS[16] according to their impact on trunk-pelvis postural control.

The stability on time of gross motor function is expected to happen in children with cerebral palsy within the age group 3 (4 to 6 years)[27]. These children will remain then in the same functional level as they grow, and the flexor effect of age will depend on their walking ability. A tendency towards flexion on the basal and maintenance values is observed when children need a hand-held mobility device (LS 6, see descriptive values in **Supplemental Table 2**). The flexor capacity (maximum measurements) between the trunk and the pelvis will increase during Loading Response in children with independent gait LS 7 (both sides) and 8 (only on the left side) as children with CP develop. Age will increase only the active flexion during the Swing phase of the right leg in children with cerebral palsy and LS 9.

Significantly higher mean anterior pelvic tilt in independent walkers with cerebral palsy older than 6 years (-16.5°, SD 3.9°) compared to typical developing children (-11.7°, SD 4°) has been previously found, but the range of motion of the lumbar spine did not differ between groups[10], probably their sample was smaller and with no children younger than 6. However, these angles are in accordance with our average measurements of children with cerebral palsy between 6 and 9 years old and LS 9 (-18.66°, SD 7.55°), and children with typical development of that age group (-11.47°, SD 6.68°).

COMPARISON BETWEEN CHILDREN WITH TD AND THOSE WITH CP

The children with CP in our sample could not reach LS 9 below the age of 6 or LS 8 below the age of 4. This could be equivalent to the inability of children with TD to reach level LS 9 before the age of 4, and makes it difficult to observe the impact of age and gross motor function independently in this last group.

Previous research compared children with GMFCS I-II and children with TD including a smaller sample of older children[15], nevertheless, our study was based on the hypothesis that maturation of the spinal locomotor output is impaired in children with cerebral palsy[13] and it was designed with a wider age and locomotor level range. Our hypothesis, however, has not been fully confirmed: minimum and average values of the Spine Angles were expected to be shared for both groups, but they do not distribute similarly for the same functional level or age in both groups. Similar basal and maintenance positions (minimum and average values respectively) of the spine in the sagittal plane are used during different gross motor performances or ages, depending on if the children have cerebral palsy or not, and vice versa. Children with cerebral palsy and LS 6 have similar average sagittal Spine Angles to typical developing children with LS 8 (Age group 2). Children with CP and LS 7 use similar average sagittal Spine Angles to TD children with LS 9 to function (Age group 2 and onwards). Average sagittal values used for children with cerebral palsy above LS 7 were never observed in TD. Different or even opposite progression of the trunk-pelvis positioning on the sagittal plane due to years of immature walking, should reinforce the importance of quality of movement in the therapeutic

inputs in contrast to intense functional training. Significantly different minimum and average Spine Angle values between children with CP and children with TD could explain why mean lower limb kinematic and spatiotemporal parameters of children with cerebral palsy and LS 6 to 9 and GMFCS levels I to III[16], differ from TD children and become more severe with lower functional levels[26]. Furthermore, these non physiological deviations on the sagittal plane could be compensatory adaptations to the lack of selective rotational movements of the vertebrae during locomotion[12]. This could be clarified if common values of the vertebral movement on the transversal plane were observed in similar levels of functionality in children with TD and those with CP; however, research on the rotational movements of the spine segments during gait is limited due to the technical difficulties[28].

The functional improvement during TD could require trunk-pelvis extension, according to regression and descriptive values, but it is quickly compensated for the flexor effect of age once LS 9 is reached. Descriptive values and positive correlations between the basal and maintenance values of the Spine Angles with age and with Locomotor Stages describe an overall tendency to reduce trunk-pelvis extension during walking stages of TD. On the other hand, negative correlations mean that children with CP and higher functional levels show a more extended lumbar spine during pathological gait. This is consistent with previous analysis of how the GMFCS stability over time impacts the Sagittal Spine Angles[16]. Lower functional levels tend to flex the basal and maintenance posture of the trunk in reference to the pelvis, while children with higher GMFCS levels show more extended Spine Angles during gait[16]. In accordance with this, an increased L5/S1 extensor moment throughout the gait cycle has also been observed on the kinetics of the lumbar spine[15]; however, the effect of functional level (GMFCS I-II) on L5/S1 kinetics was not significant in the sagittal plane to maintain a suitable trunk-pelvic alignment[15] and this is not supported for our kinematic date, probably due to a wider sample according to age and functional level[16].

Besides the non homogenous distribution of the TD group, it is unlikely that the main findings in the study were a result of chance as indicated by the low p values. Our results presented great Spine Angles variability in early ages (SD **Supplemental Table S2**, **S3** and **S4**), because we covered a wide age range. Due to this and low R-square, the absolute angles from the Spine Angles may not be considered precise clinical values. A limitation of this study that it had not been designed as a longitudinal follow-up of the same subjects across time, but it is rather an interpretation from a sample with different ages and functional groups. Although we did not study longitudinal changes in the locomotor patterns, the wide age and locomotor level range of our sample of participants clearly showed changes on the spinal position related to these factors[13]. Other limitation of our study is the limited number of children within every age group, however bigger samples addressing the spine posture during gait have not been found in the literature. The clinical implications of our study are that maximal flexor capacity between trunk and pelvis may change with age or even training, but does not make a positive effect on the locomotor level, while basal and maintenance posture explain locomotor function. Our results showed that maximum values of the Spine Angles are different in TD children from those with CP, even when the children have the same functional level. Trunk control has been associated with the gross motor function and mobility[29] and should be also considered as a relevant aspect for human gait[11, 12], as well as lower-limb kinetics and kinematics of people with CP. Other factors related to spine position and improvements in locomotor capacity due to direct intervention to trunk position can not be suggested from our results[30].

On the other hand, the main goal of most interventions is to improve function, but "no difference" findings in trials that failed to assess quality of movement may have missed important changes in this underlying component[31]. Our normative values of children with TD may show if specific interventions are targeting atypical lumbar spine posture in children with CP towards the next functional level, and reducing lower limb compensations and deformities with it[26].

Conclusions

We conclude that, for the same locomotor level, there are no common postural patterns between children with typical development and those with spastic bilateral cerebral palsy for the position between trunk and pelvis in the sagittal plane. Specific basal and maintenance positions between trunk and pelvis seem to be used in different gait capacities depending the children have cerebral palsy or not.

Basal and maintenance values of the sagittal trunk-pelvis posture are specific to each locomotor stage of development and age group in TD children, while these values depend, instead, on the functional abilities of children with CP.

On the other hand, there are no common maximum values between both groups at any functional level. Age is the only variable related to the maximal flexion capacities of the lumbar spine in both groups, more specifically during Loading Response during independent gait.

Supplementary Tables S1–S7 can be found in the online version of the article (after the References) on the web page of the Clinical Neurosciene.

ACKNOWLEDGEMENTS
We would like to thank Mrs. Natalie Altschuck and Mr. Christian Bauer from kbo-Kinderzentrum (Munich) for all their help, support and knowledge. The authors report no declaration of interest and there were no grants or economic help in any part of the development of this study.
The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Murcia (ID: 1182/2015).

REFERENCES

1. *Zhao G, Ren L, L Ren, Hutchinson JR, Tian L, Dai JS.* Segmental. Kinematic Coupling of the Human Spinal Column during Locomotion. J Bionic Eng 2008;5:328-34. https://doi.org/10.1016/s1672-6529(08)60177-8
2. *Whittle MW, Levine D.* Three-dimensional relationships between the movements of the pelvis and lumbar spine during normal gait. Hum Mov Sci 1999;18:681-92. https://doi.org/10.1016/s0167-9457(99)00032-9
3. *Crosbie J, Vachalathiti R, Smith R.* Age, gender and speed effects on spinal kinematics during walking. Gait Posture 1997;5:13-20. https://doi.org/10.1016/s0966-6362(96)01068-5
4. *Wagenaar RC, Beek WJ.* Hemiplegic gait: a kinematic analysis using walking speed as a basis. J Biomech 1992;25:1007-15. https://doi.org/10.1016/0021-9290(92)90036-z
5. *Murray MP, Kory RC, Sepic SB.* Walking patterns of normal women. Arch Phys Med Rehabil 1970;51:637-50.
6. *Murray MP, Kory RC, Clarkson BH, Sepic SB.* Comparison of free and fast speed walking patterns of normal men. Am J Phys Med 1966;45:8-24. https://doi.org/10.1097/00002060-196602000-00002
7. *Krebs DE, Wong D, Jevsevar D, Riley PO, Hodge WA.* Trunk kinematics during locomotor activities. Phys Ther 1992;72:505-14. https://doi.org/10.1093/ptj/72.7.505
8. *Levine D, Colston MZ, Whittle MW, Pharo EC, Marcellin-Little DJ.* Sagittal lumbar spine position during standing, walking, and running at various gradients. J Athl Train 2007;42(1):29-34.
9. *Taylor NF, Goldie PA, Evans OM.* Angular movements of the pelvis and lumbar spine during self-selected and slow walking speeds. Gait Posture 1999;9(2):88-94. https://doi.org/10.1016/s0966-6362(99)00004-1
10. *Heyrman L, Feys H, Molenaers G, Jaspers E, Monari D, Meyns P, et al.* Three-dimensional head and trunk characteristics during gait in children with spastic diplegia. Gait Posture 2013;38:770-6. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.03.019
11. *Fischer MS, Lehmann R.* Application of cineradiography for metric and kinematic study of in phase gaits during locomotion of pika(Ochotona rufescens, Mammalia, Lagomorpha). Zoology 1998;101:148-73.
12. *Witte H, Hoffmann H, Hackert R, Schilling C, Fischer MS, Preuschoft H.* Biomimetic robotics should be based on functional morphology. J. Anat 2004;204:331-42. https://doi.org/10.1111/j.0021-8782.2004.00297.x
13. *Cappellini G, Ivanenko YP, Martino G, MacLellan MJ, Sacco A, Morelli D, et al.* Immature spinal locomotor output in children with cerebral palsy. Front Physiol 2016;7:478. https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00478
14. *Sanz Mengibar JM, Santonja-Medina F, Sanchez-de-Muniain P, Canteras-Jordana M.* Can clinical assessment of locomotive body function explain gross motor environmental performance in cerebral palsy? J Child Neurol 2016;31(4):474-80. https://doi.org/10.1177/0883073815599264
15. *Kiernan D, Malone A, O'Brien T, Simms CK.* Children with cerebral palsy experience greater levels of loading at the low back during gait compared to healthy controls. Gait Posture 2016;48:249-55. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.06.004
16. *Sanz-Mengibar JM, Altschuck N, Sanchez-de-Muniain P, Bauer C, Santonja-Medina F.* Position between trunk and pelvis during gait depending on the gross motor function classification system. Pediatr Phys Ther 2017;29(2):130-7. https://doi.org/10.1097/pep.0000000000000361
17. *Vojta V.* Zur Prognose der spät behandelten cerebralparetischen Kinder. Der Kinderarzt 1987;9(8):1161-72.
18. *Vojta V.* Is there any therapy for Cerebral Palsy Children? J Korean Acad of Rehabil Med 1986;10(2):87-95.
19. *Maurer-Burkhard B, Smoor I, Von Reumont A, Deckstein G, Stierle I, Rupp R, Schuld C.* Validity and reliability of a locomotor stage-based functional rating scale in spinal cord injury. Spinal Cord 2016;54(8):619-25. https://doi.org/10.1038/sc.2015.223
20. *Schulz P, Vojta V, Ernst WK.* Follow up in 577 children with different infantile cerebral palsy syndromes treated by reflex locomotion according to Vojta. In: *Taguchi K, Igarashi M, Mori S.* Elsevier Science editors. Vestibular and neural front. Proceedings of the 12th International Symposium on Posture and Gait; 1994 Oct 3-7; Matsumoto, Japan. 219-22.
21. *World Health Organization.* International classification of functioning, disability and health (ICF). Geneva, Switzerland 2001.
22. *Davis R, Ounpuu S, Tyburski D, Gage JR.* A gait analysis collection and reduction technique. Human Movement Science 1991;10:575-87. https://doi.org/10.1016/0167-9457(91)90046-z
23. *Romkes J, Peeters W, Oosterom AM, Molenaar S, Bakels I, Brunner R.* Evaluating upper body movements during gait in healthy children and children with diplegic cerebral palsy. J Pediatr Orthop 2007;16(3):175-80. https://doi.org/10.1097/bpb.0b013e32801405bf
24. *Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al.* Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997;39:214-23. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
25. *Lorefice LE, Galea MP, Clark RA, Doyle LW, Anderson PJ, Spittle AJ.* Postural control at 4 years in very preterm

children compared with term-born peers. Dev Med Child Neurol 2015;57(2):175-80. https://doi.org/10.1111/dmcn.12550
26. *Õunpuu S, Gorton G, Bagley A, Sison-Williamson M, Hassani S, et al*. Variation in kinematic and spatiotemporal gait parameters by gross motor function classification system level in children and adolescents with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2015;57(19):955-62. https://doi.org/10.1111/dmcn.12766
27. *Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, Palisano RJ, et al*. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. JAMA 2002;288(11):1357-63. https://doi.org/10.1001/jama.288.11.1357
28. *MacWilliams BA, Rozumalski A, Swanson AN, Wervey RA, Dykes DC, Novacheck TF, et al*. Assessment of three-Dimensional lumbar spine vertebral motion during gait with Use of indwelling bone pins. Bone Joint Surg Am 2013;95 (23):e1841-8. https://doi.org/10.2106/jbjs.l.01469
29. *Curtis DJ, Butler P, Saavedra S, Bencke J, Kallemose T, Sonne-Holm S, et al*. The central role of trunk control in the gross motor function of children with cerebral palsy: a retrospective cross-sectional study. Dev Med Child Neurol 2015;57(4):351-7. https://doi.org/10.1111/dmcn.12641
30. *Winter Bodkin A, Hedgecock JB*. Commentary on "Position between trunk and pelvis during gait depending on the Gross Motor Function Classification System". Pediatr Phys Ther 2017;29(2):137. https://doi.org/10.1097/pep.0000000000000372
31. *Wright FV, Rosenbaum P, Fehlings D, Mesterman R, Breuer U, Kim M*. The Quality Function Measure: reliability and discriminant validity of a new measure of quality of gross motor movement in ambulatory children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2014;56(8):770-8. https://doi.org/10.1111/dmcn.12453

ACUTE BILATERAL DROP FOOT AS A COMPLICATION OF PROLONGED SQUATTING DUE TO HAEMORRHOID

Ayhan KOKSAL, Vasfiye Burcu DOGAN

Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Psychiatry and Neurology Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey

English | https://doi.org/10.18071/isz.72.0353 | www.elitmed.hu

Drop foot is defined as difficulty of dorsiflexion of the foot and ankle due to weak anterior tibial, extensor hallucis longus and extensor digitorum longus muscles. Cauda equina syndrome, local peroneal nerve damage due to trauma, nerve entrapment, compartment syndrome and tumors are common etiologies. A 32-year-old male patient was applied with difficulty in dorsiflexion of both of his toes, feet and ankles after he had squatted in toilette for 6-7 hours (because of his haemorrhoid) after intense alcohol intake 2 weeks before. Acute, partial, demyelinating lesion in head of fibula segment of peroneal nerves was diagnosed by electromyography. This case was reported since prolonged squatting is an extremely rare cause of acute bilateral peroneal neuropathy. This type of neuropathy is mostly demyelination and has good prognosis with physical therapy and mechanical devices, but surgical intervention may be required due to axonal damage. People such as workers and farmers working in the squatting position for long hours should be advised to change their position as soon as the compression symptoms (numbness, tingling) appear.

Keywords: *drop foot, peroneal nerve, squatting, peroneal neuropathy*

AKUT, KÉTOLDALI IZOMGYENGESÉG A LÁBBAN ARANYÉR MIATTI SZÉKREKEDÉS KÖVETKEZTÉBEN

Koksal A, MD; Dogan VB, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):353–356.

A láb kétoldali izomgyengesége – lógó láb – a láb és a boka dorsalflexiójának nehézsége, amit a musculus tibialis anterior, extensor hallucis longus és extensor digitorum longus gyengesége okoz. A hátterében gyakorta áll cauda equina szindróma, nervus peronealis trauma, idegbecsípődés, kompartment szindróma, tumor miatti sérülés. Az esetismertetésben bemutatott 32 éves férfi beteg lábujjainak, mindkét lábfejének és bokáinak dorsalflexiós nehézsége miatt jelentkezett ambulanciánkon; a tünetek kéthetes intenzív alkoholizálás és aranyér miatti 6-7 órás székelési erőlködés után jelentkeztek. Az elektromiográfia a nervus peroneusok fibulafeji szegmensének akut, részleges demyelinisatióját mutatta. Az esetről azért tartottuk fontosnak beszámolni, mert az akut, kétoldali peronealis neuropathia hátterében igen ritka a hosszú időtartamú guggolás. A neuropathia ezen típusa leggyakrabban demyelinisatióval jár együtt, fizikoterápiával és mechanikus eszközökkel jól gyógyítható, axonalis károsodás esetén azonban sebészi beavatkozásra is szükség lehet. A sok órán át guggoló pozícióban dolgozók (például mezőgazdasági munkások) számára ajánlani kell a testtartáscserét, mihelyst az ideg-összenyomódás következtében fellépő tüneteket (bizsergés, zsibbadtság) észlelik magukon.

Kulcsszavak: *lógó láb, nervus peroneus, guggolás, peronealis neuropathia*

Correspondent: Dr. Vasfiye Burcu DOGAN, Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Psychiatry and Neurology Research and Training Hospital; Zuhuratbaba mah., 34170, Bakirkoy/Istanbul.
Phone: +90-05414563727, fax: +90-02124147171, e-mail: dr_burcuvdogan@hotmail.com

Érkezett: 2018. június 16. Elfogadva: 2018. október 4.

Drop foot (DF) is defined as difficulty in dorsiflexion of the foot and ankle due to weakness of anterior tibial, extensor hallucis longus and extensor digitorum longus muscles[1]. DF results from a disruption in neural pathway which starts from parasagittal cortical motor neurons to the spinal cord upper motor neurons and peripheral spinal cord roots and ending with peroneal nerve. It is usually caused due to lower motor neuron pathologies, specifically disruption of conduction from deep peroneal nerve[1]. 4-5th lumbar radiculopathy caused by disc herniation is the most common cause of DF[1].

Cauda equina syndrome, local peroneal nerve damage due to trauma, nerve entrapment, compartment syndrome and tumors are other common etiologies[1]. Amyotrophic lateral sclerosis and related upper motor neuron diseases and hereditary neuropathies sometimes manifest as DF. In these circumstances, DF is almost always unilateral. A sudden onset of bilateral DF is an extremely rare condition[2].

Case report

A 32-year-old male patient who was 1.85 m in height and 65 kg in weight was applied to our neurology outpatient clinics with walking difficulty, stumbling and falling complaints as a result of sudden onset bilateral DF. He had no trauma history. He told that he had difficulty in dorsiflexion of both of his toes, feet and ankles after he had squatted in toilette for 6-7 hours (because of his hemorrhoid) after intense alcohol intake 2 weeks before. Apart from hemorrhoid, his past medical history was unremarkable. He had no history of recent surgery, toxin or heavy metal exposure.

Dorsiflexion and eversion of his feet and ankles and extension of his toes were impaired, whereas plantar flexion and inversion were bilaterally normal. There was no other pathological finding by

Table 1. *Summary of nerve conduction studies*

Nerve/Sites	Sensory NCS Latency(ms)	Peak Ampl (μV)	Distance (cm)	Velocity (m/s)
L median – Digit I				
1.Wrist	2.19	77.6	12	55
L.ulnar -	Digit V			
1.wrist	2.08	40.8	11	64
L sural-	Calf			
1.Lat Malleolus	2.76	25.9	14	50.7
R sural	-	Calf		
1.Lat Malleolus	2.92	18.2	14	48.0
L sup peroneal-Lat leg				
Ankle	1.88	15.5	11	58.7
R sup peroneal-Lat leg				
Ankle	1.82	17.5	11	60.3
Motor NCS				
Nerve/Sites	Latency(ms)	Peak Ampl (mV)	Distance (cm)	Velocity (m/s)
L median APB				
1.wrist	2.71	14.3		
2.Elbow	7.29	14.0	27	59
L ulnar-ADM				
1.Wrist	2.24	10.4		
2.B.Elbow	5.73	10.4	22	63
3. A.Elbow	7.34	10.0	10	62
L tibial (knee)- FHB				
1.Ankle	4.22	13.9	8	
2.Knee	13.65	12.7	43	46
R tibial (knee)- FHB				
1.Ankle	3.70	14.4	8	
2.Knee	13.02	12.0	44	47
L.comm peroneal- EDB				
1.Ankle	4.01	4.1	8	
2.Fib head	11.41	3.7	32	43
3.Knee	14.53	2.3	11	35
R.comm peroneal- EDB				
1.Ankle	4.01	3.8	8	
2.Fib head	11.41	2.5	33	43
3.Knee	14.53	1.7	10	31

NCS: Nerve Conduction Study, APB: Abductor Pollicis Brevis, ADM: Abductor Digiti Minimi, EDB: Extensor Digitorum Brevis, FHB: Flexor Hallucis Brevis

neurological examination. There was hypoesthesia in anterolateral sides of feet and dorsal sides of toes. Anal tonus and reflexes were normal. No erectile, bladder or bowel dysfunction was reported. No orthopedic disorder or mass was observed in and around the proximal knee.

Laboratory examinations including complete blood count, sedimentation, C-reactive protein, liver function tests, serum electrolytes, muscle enzymes, iron metabolism, folate, vitamin B12 and thyroid function tests were within normal ranges. There was no pathological finding in magnetic resonance imaging of brain and spinal cord.

In nerve conduction studies of electromyography (EMG), the transmission velocity of the bilateral peroneal nerves slowed down in the knee pit-fibula head segment, whereas it was normal in the knee-ankle segment. Parameters in nerve conduction study can be seen in **Table 1**. Slowing the knee pit-fibula segment of right common peroneal nerve and left common peroneal nerve is seen in **Figure 1**. Conduction velocity of right superior peroneal nerve and left superior peroneal nerve is seen in **Figure 2**. There was no fibrillation or fasciculation, motor unite action potentials were normal, reduced recruitments were seen in right tibialis anterior, right peroneus longus, right extensor hallucis longsus, left tibialis anterior and left extensor hallucis longus. Parameters of needle EMG is seen in **Table 2**.

The diagnosis was acute partial demyelinating lesion in head of fibula segment of peroneal nerves. The muscle weakness healed completely after 2 months period of physical therapy and mechanical support. The last neurological examination revealed normal muscle strength and sense in both legs and feet.

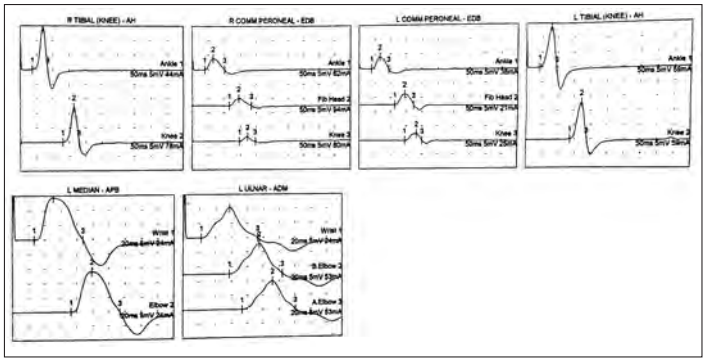


Figure 1. *Slowing the knee pit-fibula segment of right common peroneal nerve and left common peroneal nerve*

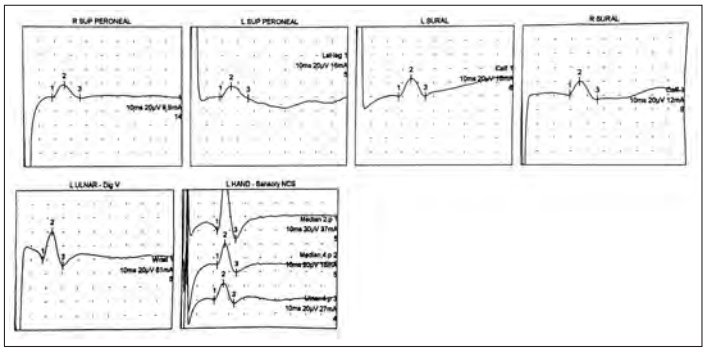


Figure 2. *Conduction velocity of right superior peroneal nerve and left superior peroneal nerve*

Discussion

Acute peroneal nerve injury which can occur due to trauma, surgical complication or entrapment in head of fibula is frequent[3]. Peroneal nerve paralysis may develop due to long squatting or cross one's leg[4]. Peroneal nerve separates from sciatic nerve in popliteal fossa, and passes through the lateral head of gastrocnemius muscle on the outside of the knee-pit. Peroneal nerve has very superficial course in approximately 4 cm area of the head and neck of fibula and it is protected by superficial fascia and skin.

The superficial location of peroneal nerve at the neck of fibula predisposes it to nerve compression or traumatic injury. Individuals with a peroneal nerve injury often present with complete or partial DF which results in steppage gait. Altered sensation to the dorsal part of the foot supports the diagnosis of peroneal neuropathy[5].

Electrodiagnostic studies are helpful in localization of the injury as well as determining prognosis. Electrodiagnostic studies are also useful in classification of nerve injuries as axonal or demyelinating. Mostly, demyelinating nerve injuries have a better prognosis than axonal lesions. Acute peroneal nerve injuries are generally demyelinating and recover by physical therapy and mechanical support but if axonal injury occurs, generally surgical treatment is required[2]. Patients with widespread polyneuropathy and diabetes mellitus are more sus ceptible to nerve injury and they are less likely to respond to treatment[4]. Bilateral peroneal nerve injury due to squatting has been reported in only a few studies[4]. *Togrol* et al reported that three patients had bilateral peroneal nerve paralysis resulting in squatting for 5 or 6 hours[4]. The authors reported that patients were weak and tall which suggests weaker people become more susceptible to mechanical irritation of the nerve due to reduced subcutaneous tissue surrounding the nerve[4].

Table 2. *Parameters of needle EMG*

EMG Summary Table	Spontaneous IA	Fib	PSW	Fasc	MUAP Amp (microvolt)	Dur (milisecond)	PPP	Recruitment Pattern
Right Tibialis anterior	N	no	no	no	N	N	1+	reduced
Right Peroneus Longus	N	no	no	no	N	1+	1+	reduced
Right Extensor hallucis longus	N	no	no	no	N	N	1+	reduced
Right Gastrokinemius (medial)	N	no	no	no	N	N	N	N
Right Vastus Lateralis	N	no	no	no	N	N	N	N
Right tensor fascia lata	N	no	no	no	N	N	N	N
Left Tibialis anterior	N	no	no	no	N	1+	1+	reduced
Left extensor hallucis longus	N	no	no	no	N	1+	1+	reduced
Left Gastrokinemius (lateral)	N	no	no	no	N	N	N	N
Left Tensor fascia lata	N	no	no	no	N	N	N	N

EMG: Electromyography; IA: insertional activity; Fib: fibrillation potentials; PSW: positive sharp waves; Fast: fasciculation; MUAP: motor unite action potential; Amp: amplitude; Dur: duration; PPP:polyphasic pattern; N: normal; no: none

Bilateral peroneal neuropathy was most likely resulted from prolonged, excessive pressure on peroneal nerve at neck of fibula during knee abduction or as a result of stretching or traction of peroneal nerve at the level of the knee. As in our case, taller patients are more prone to have bilateral peroneal nerve paralysis which occurs after long time squatting and it is consistent with the injury mechanisms described in the literature. In addition, intese alcohol intake prevents realizing an impending nerve injury.

This case was reported since prolonged squatting is an extremely rare cause of acute bilateral peroneal neuropathy. Although peroneal neuropathy is mostly demyelinating and has a good prognosis with physical treatment and mechanical devices, sometimes axonal damage may occur and surgical interventions are needed. Also, people such as workers and farmers who work in squatting position should be warned about the risk of peroneal paralysis and they should be advised to change their position as soon as the symptoms of the compression (numbness, tingling) appear.

ACKNOWLEDGEMENTS
No funding source was used during the research. No other people than researchers participated in this study.

CONFLICT OF INTEREST
We have no potential conflict of interest.

REFERENCES

1. *Lizuka Y, Lizuka H, Tsutsumi S, Nagajima T, Sorimachi Y, et al*. Foot drop due to lumbar degenerative conditions: Mechanism and prognostic factors in herniated nucleus pulposus and lumbar spinal stenosis. J Neurosurg Spine 2009;10:260-4. https://doi.org/10.3171/2008.12.spine08500
2. *Yilmaz E, Karakurt L, Serin E, Güzel H*. Peroneal nerve palsy due to rare reasons: a report of three cases. Acta Orthop Traumatol Turc 2004;38(1):75-8.
3. *Fabre T, Piton C, Andre D, Lasseur E, Durandeau A*. Peroneal nerve entrapment. J Bone Joint Surg [Am] 1998;80:47-3. https://doi.org/10.2106/00004623-199801000-00009
4. *Toğrol E, Çolak A, Kutlay M, Saraçoğlu M, Akyatan N, Akın ON*. Bilateral peroneal nerve palsy induced by prolonged squatting. Mil Med 2000;165:240-2. https://doi.org/10.1093/milmed/165.3.240
5. *Craig A*. Entrapment neuropathies of the lower extremity. PM R 2013;5(5 Suppl):31-40.

COEXISTENCE OF CERVICAL VERTEBRAL SCALLOPING, PEDICLE DEFICIENCIES AND DURAL ECTASIA IN TYPE I NEUROFIBROMATOSIS

Mahizer YALDIZ

Department of Dermatology, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

English | https://doi.org/10.18071/isz.72.0357 | www.elitmed.hu

Neurofibromatosis type 1 (NF-1; also known as Von Recklinghausen's disease) is a common autosomal dominant disease that occurs in the general population at the rate of 1 in 3000. Many NF-1 patients present with spinal malformations. A 54-year-old female patient was admitted to the Outpatient Clinic of Dermatology with gradually increasing swelling and spots on the body that had been present for a long period of time. Cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and dural ectasia (DE) were also detected. She was diagnosed with NF-1. NF-1 is routinely seen in dermatology practice. Coexistence of NF-1 with vertebral scalloping, pedicle deficiencies and DE rarely occurs. Our case is the second reported instance in the literature of NF-1 with a spinal anomaly in the cervical region, and the first reported instance of the coexistence of NF-1 with cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and DE.

Keywords: *type 1 neurofibromatosis, cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies, dural ectasia*

1-ES TÍPUSÚ NEUROFIBROMATOSIS, VALAMINT DURALIS ECTASIA, VERTEBRALIS SCALLOPING ÉS CSIGOLYA-RENDELLENESSÉG EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA

Yaldiz M, MD
Ideggyogy Sz 2019;72(9–10):357–360.

A von Recklinghausen-kórként is ismert 1-es típusú neurofibromatosis (NF-1) gyakori autoszomális domináns kórkép, ami a lakosság körében 1:3000 arányban jelenik meg. Számos NF-1-beteg gerincdeformitások miatt kerül orvoshoz. Bőrgyógyászati ambulanciánkon egy 54 éves nőbeteg jelentkezett régóta fennálló, testszerte fokozatosan növekvő duzzanatok és foltok miatt. A nyaki gerinccsigolyák lamina internája elvékonyodott (scalloping), csigolyaíveik rendellenesek voltak, és duralis ectasia (DE) volt kimutatható. A beteget a bőrgyógyászati praxisban gyakori NF-1-gyel diagnosztizáltuk. Az NF-1, valamint a cervicalis vertebralis scalloping, a csigolyaív-rendellenesség és a DE együttes megjelenése ritkán fordul elő. Az itt bemutatott a második olyan eset a szakirodalomban, amelyben az NF-1 a nyaki régió csigolya-rendellenességével együttesen jelentkezik, és az első olyan eset, amelyben az NF-1, valamint a cervicalis vertebralis scalloping, a csigolyaív-rendellenesség és a DE együttesen jelenik meg.

Kulcsszavak: *1-es típusú neurofibromatosis, cervicalis vertebralis scalloping, csigolyaív-rendellenesség, duralis ectasia*

Correspondence: Dr. Mahizer YALDIZ, Department of Dermatology, Sakarya Training and Research Hospital; Sakarya, Turkey 54010. E-mail: drmahizer@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0001-6981-457X

Érkezett: 2018. augusztus 14. Elfogadva: 2018. október 15.

Neurofibromatosis type 1 (NF-1, Von Recklinghausen's disease) is a common autosomal dominant disease that occurs in the general population at a rate of 1 in 3000[1–6]. The disease develops due to mutations in the gene located on chromosome 17 that encodes the neurofibromin protein[1–3].

The primary pathological process in NF-1 is thought to be related to Ras pathway activation. The disorder of this pathway leads to many dermatological, cognitive, tumorigenic and osseous pathologies[3].

The diagnostic criteria for NF-1 were specified

in the 1988 Consensus Statement published by the American National Institutes of Health[2].

There may be multiple and various clinical symptoms at NF-1 with a single gene disorder[2–4, 7, 8]. The incidence of spinal deformities in NF-1 patients ranges from 2% to 64%[2].

Spinal deformities are divided into two types according to radiologic findings: dystrophic and non-dystrophic. Spinal vertebral scalloping, vertebral wedging, para-vertebral soft tissue mass, intervertebral foraminal enlargement, widened interpediculate distances and dysplastic pedicles are seen in the dystrophic type, while varying degrees of idiopathic scoliosis are seen in the non-dystrophic type. Dural ectasia (DE), various vertebral anomalies and spondylolisthesis may also be seen in NF-1patients[4, 5, 8–10]. Our case is the second reported instance in the literature of NF-1 with a spinal anomaly in cervical region, and the first reported instance of the coexistence of NF-1 with cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and DE.

Case

A 54-year-old female patient was admitted to the Outpatient Clinic of Dermatology due to gradually increasing swelling and spots on the body that had been present for a long period of time. A systemic examination identified neck pain that had persisted for the previous two months. Her medical and family histories were unproblematic. A dermatological examination revealed multiple milky brown macular lesions (café aulait spots) measuring 0.5–7 cm located on the anterior and posterior sides of the trunk, more than 15 soft nodules on the anterior and posterior sides of the trunk, and freckling in the axillary, inguinal and back regions. An ocular examination conducted prior to NF-1 diagnosis revealed the presence of Lisch nodules **(Figure 1A–D)**. Magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and X-ray imaging of the cranial and spinal regions were obtained for screening and diagnosis. The cervical MRI revealed cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and DE, while the cranial, thoracic and lumbar MRIs were normal **(Figure 2, Figure 3A–D)**. A neurological examination performed by a neurosurgeon revealed normal findings. Therefore, a cervical collar was recommended, and physical therapy commenced. Neck pain was seen to decrease, and the patient could perform routine daily living activities.

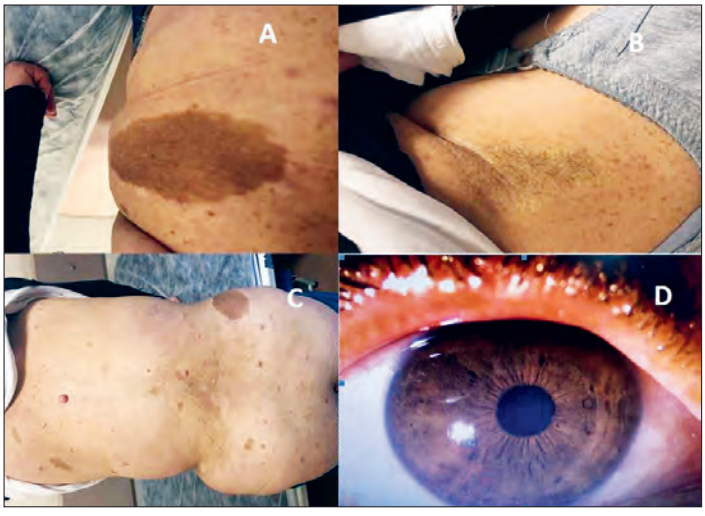


Figure 1A–D. A: *Café au lait spots and neurofibromas,* **B:** *axillary freckles,* **C:** *a giant café au lait spot,* **D:** *a Lisch nodule*

Figure 2. *Vertebral enlargement and vertebral scalloping image on a cervical lateral X-ray (white arrow)*

Discussion

NF-1 may be inherited genetically as an autosomal dominant disease, or it may develop due to sponta-

neous mutation. The condition was first defined by von Recklinghausen[1–6]. There is a positive family history in 71.2% of patients[6]. Two genetic subtypes were once specified, but these are now considered to be variations of the same disease. The *NF-1* gene is located on chromosome 17 and synthesizes the protein neurofibromin. Neurofibromin acts as a tumor suppressor and is present in keratinocytes and melanocytes[4, 6].

Characteristic cutaneous lesions of NF-1 include café au lait spots, ephelides and neurofibromas. In a study conducted by *McGaughran* et al.[6] café au lait spots were reported in 86.7% of 523 patients. Ephelides are characteristic of the disease when they are located in the axillary region; however, they may also be seen in other intertriginous regions. Ephelides are reported in 83.8% of adult NF-1 patients[11, 12]. Neurofibromas are soft, purple-pink, dome-shaped or sessile lesions that are benign tumors originating from the nerve sheath[6, 7]. These are seen in 59.4% of NF-1 cases[6]. Lisch nodules are the most common characteristic of NF-1 patients and rank among the major diagnostic criteria for the disease. Lisch nodules are seen in 94% of the patients above six years of age[6, 7]. Our patient had more than six café au lait spots, widespread ephelides on both of her intertriginous regions, multiple neurofibromas on her chest and back, and several Lisch nodules.

Spinal deformities and anomalies were reported in the ratio of 10–71% in patients with NF-1[4]. Our case is the first reported instance in the literature reporting the coexistence of NF-1 with cervical vertebral scalloping, pedicle deficiencies and DE[4].

The definition of DE is the partial or complete expansion of the dura. The mechanism was not fully explained, although the dysfunction of fibroblasts and the weakness of the collagen was the most frequently blamed cause[1, 2, 4, 6, 7]. DE is seen with Marfan syndrome, NF, Ehlers-Danlos syndrome and trauma. Lumbosacral region has been shown to be the most common site in the literature. It is rarely seen in other spinal vertebral areas[2]. DE is seen in 90% with Marfan syndrome. In the literature, the association of DE with NF-1 has been reported as 10%[2, 9].

The vertebral scalloping seen in NF-1 patients is usually associated with weakness in the posterior wall of the vertebral corpus and bone erosion. Pedicle weakness and foraminal enlargement are additional complications of NF-1. Neural compression does not usually occur as the foraminal enlargement is often accompanied by spinal canal enlargement, however it may lead to instability from bone weakness.

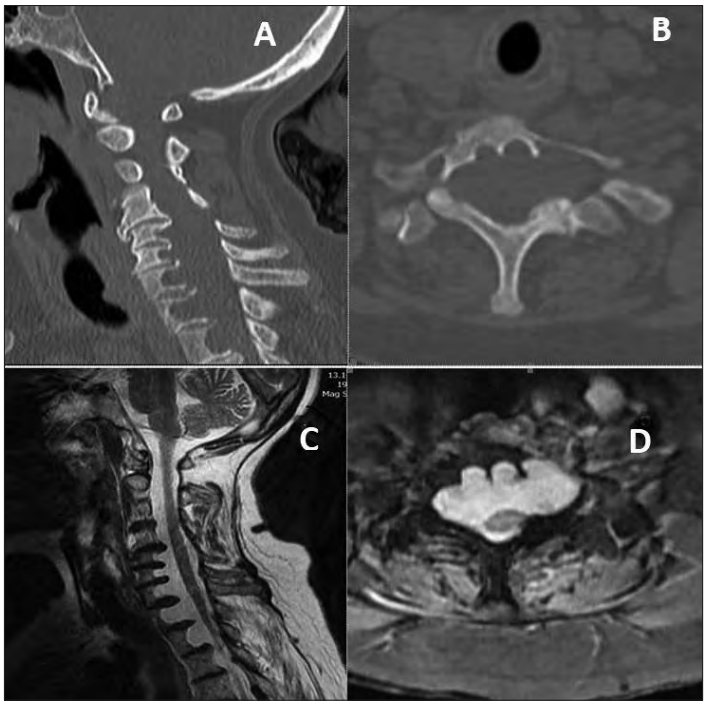


Figure 3A–D. A: *Vertebral scalloping image on a cervical sagittal spinal computed tomography (CT) scan.* **B:** *Pedicle deficiencies on an axial cervical spinal CT scan.* **C:** *Sagittal MRI of the cervical spine showing dural ectasia with multi-level posterior scalloping,* **D:** *Axial T2-W MRI of the cervical vertebra showing vertebral scalloping with a lateral meningocele*

In cases with vertebral scalloping, treatment is instability, suspicion of fracture is performed according to the presence or absence of b. Surgery is recommended in these cases. In other cases, symptomatic treatment is applied. Incidental cases are followed[2]. Pedicle deficiency is a rare condition for NF-1 cases. There are very few papers about their association in the literature[2, 4, 10].

Pedicle deficiency in NF-1 cases is rare; few reports are available in literature: *Mandell* et al[10] reported on three patients with NF-1 in the lumbar region, *Eichhornet* al[11] reported one case, *Bensaid* et al[12] reported two cases, where surgery was recommended due to instability. Our patient is the second case in the literature with cervical involvement. Due to the absence of instability, conservative treatment was applied.

Conclusion

NF-1 is commonly seen in dermatology practice. Coexistence of NF-1 and vertebral scalloping, pedicle deficiencies and DE is rare, but should be considered when assessing and treating NF-1 patients.

REFERENCES

1. *Friedman JM*. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999;89:1-6.
2. *Zhao CM, Zhang WJ, Huang AB, Chen Q, He YL, Zhang W, Yang HL*. Coexistence of multiple rare spinal abnormalities in type 1 neurofibromatosis: a case report and literature review. Int J Clin Exp Med 2015;8(10):17289-94.
3. *Lykissas MG, Schorry EK, Crawford AH, Gaines S, Rieley M, Jain VV*. Does the presence of dystrophic features in patients with type 1 neurofibromatosis and spinal deformities increase the risk of surgery? Spine (Phila Pa 1976) 2013;38(18):1595-601. https://doi.org/10.1097/brs.0b013e31829a7779
4. *Lyu Q, Zhou C, Song Y, Liu L, Wang L, Zhou Z*. Does spinal deformity correction of non-dystrophic scoliosis in neurofibromatosis type I with one-stage posterior pedicle screw technique produce outcomes similar to adolescent idiopathic scoliosis? Spine J 2017;17(12):1850-8. https://doi.org/10.1016/j.spinee.2017.06.011
5. *Kita K, Yamashita K, Abe M, et al*. Eight year follow-up findings of surgical treatment for severe dystrophic changes in the cervical spine associated with neurofibromatosis type I: a case report. Pediatr Orthop B 2017;26(1):91-4. https://doi.org/10.1097/bpb.0000000000000307
6. *Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH*. Spinal MR findings in neurofibroma¬tosis types 1 and 2. AJNR Am J Neuroradiol 1992;13:1071-7.
7. *Koptan W, El Miligui Y*. Surgical correction of severe dystrophic neurofibromatosis scoliosis: an experience of 32 cases. Eur Spine J 2010;19(9):1569-75. https://doi.org/10.1007/s00586-010-1464-0
8. *Stone JW, Bridwell KH, Shackelford GD, Abramson CL*. Dural ectasia associated with spontaneous dislocation of the upper part of the thoracicspine in neurofibromatosis. A case report and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 1987;69:1079-83. https://doi.org/10.2106/00004623-198769070-00018
9. *Mandell GA*. The pedicle in neurofibromatosis. AJR Am J Roentgenol 1978;130:675-8.
10. *McGaughran, JM, Harris, J, Donnai, D, et al.* A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. Journal of Medical Genetics 1999;36:197-203.
11. *Eichhorn C, Wendt G, Staudte H, Gilsbach J*. Dural ectasia in von Recklinghausen's disease of the lumbar spine: a case report. J Bone Joint Surg Br 1995;77:834. https://doi.org/10.1302/0301-620x.77b5.7559722
12. *Bensaid AH, Dietemann JL, Kastler B, Gangi A, Jeung MY, Wackenheim A*. Neurofibromatosis with dural ectasia and bilateral symmetrical pedicular clefts: report of two cases. Neuroradiology 1992;34:107-9. https://doi.org/10.1007/bf00588153