

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2014. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

Szürkeállományi atrophia sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében

Kincses Zsigmond Tamás, Tóth Eszter, Bankó Nóra, Veréb Dániel, Szabó Nikoletta, Csete Gergő, Faragó Péter, Király András, Bencsik Krisztina, Vécsei László

A traumatikus életesemények jelentősége a szkizofrénia spektrum zavarokban

Kocsis-Bogár Krisztina, Perczel Forintos Dóra

Komplex megközelítések a sclerosis multiplex összetett genetikai jellegének tanulmányozásához

Kálmán Bernadette

A központi idegrendszerben lejátszódó „sötét” axondegeneráció mechanizmusa

Pál József, id. Gallyas Ferenc

Nem növekszik a P-hullám-diszperzió epilepsziás betegek esetében

Mehmet Güney Şenol, Namık Özmen, Halit Yaşar, Hakan Tekeli, Fatih Özdağ, Mehmet Saraçoğlu

Retinalis idegrostréteg és látásfunkciók az mtDNS common deléciója által okozott progresszív ophthalmoplegia externa esetében

Farzaneh Naghizadeh, Varga Edina Tímea, Molnár Mária Judit, Holló Gábor

Fogatlan epilepsziás beteg kezelése implantátumrögzítésű fogpótlással

Károlyházy Katalin, Schmidt Péter, Bogdán Sándor, Hermann Péter, Arányi Zsuzsanna

Szignálfelismerészesceke-ellenes autoantitest-pozitív myopathia

Bodoki Levente, Vincze Melinda, Hortobágyi Tibor, Griger Zoltán, Csonka Tamás, Dankó Katalin

Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis

Zsigmond Tamás Kincses, Eszter Tóth, Nóra Bankó, Dániel Veréb, Nikoletta Szabó, Gergő Csete, Péter Faragó, András Király, Krisztina Bencsik, László Vécsei

The relevance of traumatic life events in schizophrenia spectrum disorders

Krisztina Kocsis-Bogár, Dóra Perczel Forintos

Complex approaches to study complex trait genetics in multiple sclerosis

Bernadette Kálmán

Mechanism of the “dark” axonal degeneration in the central nervous system

József Pál, Ferenc Gallyas sr.

P-wave dispersion doesn't increase in patients with epilepsy

Mehmet Güney Şenol, Namık Özmen, Halit Yaşar, Hakan Tekeli, Fatih Özdağ, Mehmet Saraçoğlu

Retinal ganglion cell layer and visual function in patients with progressive external ophthalmoplegia caused by common mtDNA deletion

Farzaneh Naghizadeh, Edina Tímea Varga, Mária Judit Molnár, Gábor Holló

Prosthetic treatment of an edentulous epileptic patient with an implant-retained overdenture. A case report

Katalin Károlyházy, Péter Schmidt, Sándor Bogdán, Péter Hermann, Zsuzsanna Arányi

Anti-signal recognition particle autoantibody positive myopathy

Levente Bodoki, Melinda Vincze, Tibor Hortobágyi, Zoltán Griger, Tamás Csonka, Katalin Dankó



L

M

Relapszáló-remittáló sclerosis multiplex

Új szint a kezelésben



A Tecfidera **53%**-kal csökkentette az éves relapszusrátát a placebohoz képest, a 2. év végén.^{1*}

 **Tecfidera**
(dimethyl fumarate)
A VÁLASZTÁS LEHETŐSÉGE

Rövidített alkalmazási előírás

Tecfidera® 120 mg és 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula. Hatóanyag: 120 mg, illetve 240 mg dimetil-fumarát kapszulánként. **Terápiás javallatok:** relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére. **Adagolás és alkalmazás:** A kezdő adag napi 2x120 mg. Hét nap után az adagot napi 2x240 mg-ra kell emelni. Az adag napi 2x120 mg-ra történő ideiglenes csökkentése mérsékelheti a kipirulás és az emésztőrendszert érintő mellékhatások előfordulását. A napi 2x240 mg-os adagolásra 1 hónapon belül vissza kell állni. Étellel kell bevenni. Szájon át kell alkalmazni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A Tecfidera® csökkentheti a lymphocyta-számot. A Tecfidera®-kezelés megkezdése előtt rendelkezésre kell állnia egy közelmúltban készített (6 hónapnál nem régebbi) teljes vérvképnek. Javasolt továbbá teljes vérképvizsgálatot készíteni 6 hónap kezelés után, ezután 6-12 havonta, valamint ha klinikailag indokolt. Javasolt vesefunkciós és májfunkciós vizsgálatokat végezni a kezelés megkezdése előtt, 3 és 6 hónap kezelés után, ezután 6-12 havonta, valamint ha klinikailag indokolt. Klinikai vizsgálatokban a Tecfidera®-val kezelt 2560 betegből 3 főnél jelentkezett súlyos kipirulásos tünet, melyeket valószínűleg túlérzékenység vagy anaphylaxiás reakció okozott. Ha egy betegnél súlyos fertőzés jelentkezik, meg kell fontolni a Tecfidera®-kezelés felfüggesztését. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek nem kezdhetik meg a Tecfidera®-kezelést addig, amíg a fertőzés el nem múlt. **Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:** Élő kórokozókat tartalmazó védőoltás nem adható Tecfidera®-val kezelt betegeknek. Nefrotoxikus gyógyszerekkel folytatott egyidejű kezelés megnövelheti a vesében jelentkező mellékhatások (pl. proteinuria) kialakulásának lehetőségét a Tecfidera®-t szedő betegeknél. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** A Tecfidera® alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlást. Szoptatás: a kockázatot nem lehet kizárni. A Tecfidera alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon gyakori: kipirulás, emésztőrendszeri események (hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, felső hastáji fájdalom), ketonok a vizeletben. Gyakori: hóhullám, égő érzés, forróság érzése, bőrvizketés, -kiütés, erythema, hányás, dyspepsia, gastritis, emésztőrendszeri zavar, gyomor- és bélhurut, lympho- és leukopenia, proteinuria, albumin a vizeletben, emelkedett hepatikus transzamináz-szintek. **Csomagolás:** 120 mg: 14 kapszula; 240 mg: 56 kapszula. **Osztályozás:** a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett adható gyógyszerkészítmények (SZ)

A forgalombahozatali engedély jogosultja: Biogen Idec Ltd. A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014.01.30. **A forgalombahozatali engedély száma:** EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002.

A szöveg utolsó ellenőrzésének dátuma: 2014.07.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! www.ogyi.hu

További információ: Biogen Idec Hungary Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. C/I. Tel.: 06-1-8999-880,

Fax: 06-1-8999-888

A dokumentum lezárásának dátuma: 2014.09.09. TF-HUN-0049

Referenciák:

1. Gold R et al. New Engl J Med 2012;367:1098-1107

2. Fox RJ et al. New Engl J Med 2012;367:1087-1097

DEFINE vizsgálat P<0,001. A CONFIRM vizsgálatban a relapszusráta csökkenés 44% P<0,001

biogen ideo.

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2014. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

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,
Hungarian Spine Society,
Horányi Béla Hungarian Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society,
Hungarian Neuroscience Society.**

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodsi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Szilárd János Szeged
Vécsei László Szeged

Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Ferenc A. Fornadi Leun-Biskirchen
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Bereczki Dániel Budapest
Csanda Endre Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczi Tamás Pécs
Elekes Károly Tihany
Folyovich András Budapest
Freund Tamás Budapest
György Ilona Debrecen
Halász Péter Budapest
Kenéz József Budapest
Klauber András Budapest
Komoly Sámuel Pécs
Mechler Ferenc Debrecen
Nagy Zoltán Budapest
Nyáry István Budapest
Palkovits Miklós Budapest
Pálffy György Pécs
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztonyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Axel Pernecky Mainz
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.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
Támogatóink névsorát 2014. utolsó lapszámában, illetve az
online felületen jelezzük
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
KIADÓ KFT.

1021 Budapest, Húvösvölgyi 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. Lipták Judit
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
Double Printing Kft., Budapest
Csomagolja: MediaLOG Zrt.
1225 Budapest, Campona u. 1. DC. 10. ép.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Szürkeállományi atrophia sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében	293
Kincses Zsigmond Tamás, Tóth Eszter, Bankó Nóra, Veréb Dániel, Szabó Nikoletta, Csete Gergő, Faragó Péter, Király András, Bencsik Krisztina, Vécsei László	
A traumatikus életesemények jelentősége a szkizofréria spektrum zavarokban	301
Kocsis-Bogár Krisztina, Perczel Forintos Dóra	
Komplex megközelítések a sclerosis multiplex összetett genetikai jellegének tanulmányozásához	309
Kálmán Bernadette	

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A központi idegrendszerben lejátszódó „sötét” axondegeneráció mechanizmusa	323
Pál József, id. Gallyas Ferenc	
Nem növekszik a P-hullám-diszperzió epilepsziás betegek esetében	331
Mehmet Güney Şenoġ, Namik Özmen, Halit Yaşar, Hakan Tekeli, Fatih Özdağ, Mehmet Saraçoğġlu	

RÖVID KÖZLEMÉNY

Retinalis idegrostréteg és látásfunkciók az mtDNS common deléciója által okozott progresszív ophthalmoplegia externa esetében	335
Farzaneh Naghizadeh, Varga Edina Tímea, Molnár Mária Judit, Holló Gábor	

ESETISMERTETÉSEK

Fogatlan epilepsziás beteg kezelése implantátumrögzítésű fogpótlással	342
Károlyházy Katalin, Schmidt Péter, Bogdán Sándor, Hermann Péter, Arányi Zsuzsanna	
Szignálfelismerőrészeske-ellenes autoantitest-pozitív myopathia	342
Bodoki Levente, Vincze Melinda, Hortobágyi Tibor, Griger Zoltán, Csonka Tamás, Dankó Katalin	

IN MEMORIAM

Dr. Kelemen József 1934–2014	354
Kopa János	

FÓRUM

Nagyobb betekintés kis lyukakon át: 40 éves az agyi micropunch technika	355
Denes V. Agoston	
Beszámoló a Környey Társaság 2014. évi tudományos üléséről	358
Kopa János	

REVIEW ARTICLES

Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis	293
Zsigmond Tamás Kincses, Eszter Tóth, Nóra Bankó, Dániel Veréb, Nikoletta Szabó, Gergő Csete, Péter Faragó, András Király, Krisztina Bencsik, László Vécsei	
The relevance of traumatic life events in schizophrenia spectrum disorders	301
Krisztina Kocsis-Bogár, Dóra Perczel Forintos	
Complex approaches to study complex trait genetics in multiple sclerosis	309
Bernadette Kálmán	

ORIGINAL ARTICLES

Mechanism of the “dark” axonal degeneration in the central nervous system	323
József Pál, Ferenc Gallyas sr.	
P-wave dispersion doesn’t increase in patients with epilepsy	331
Mehmet Güney Şenoġ, Namik Özmen, Halit Yaşar, Hakan Tekeli, Fatih Özdağ, Mehmet Saraçoğġlu	

SHORT COMMUNICATION

Retinal ganglion cell layer and visual function in patients with progressive external ophthalmoplegia caused by common mtDNA deletion	335
Farzaneh Naghizadeh, Edina Tímea Varga, Mária Judit Molnár, Gábor Holló	

CASE REPORTS

Prosthetic treatment of an edentulous epileptic patient with an implant-retained overdenture. A case report	342
Katalin Károlyházy, Péter Schmidt, Sándor Bogdán, Péter Hermann, Zsuzsanna Arányi	
Anti-signal recognition particle autoantibody positive myopathy	342
Levente Bodoki, Melinda Vincze, Tibor Hortobágyi, Zoltán Griger, Tamás Csonka, Katalin Dankó	

IN MEMORIAM

József Kelemen 1934–2014	354
János Kopa	

FORUM

Great insight created by tiny holes; celebrating 40 years of brain micropunch technique	355
V. Agoston Denes	
Account about scientific meeting of Környey Society in 2014	358
János Kopa	

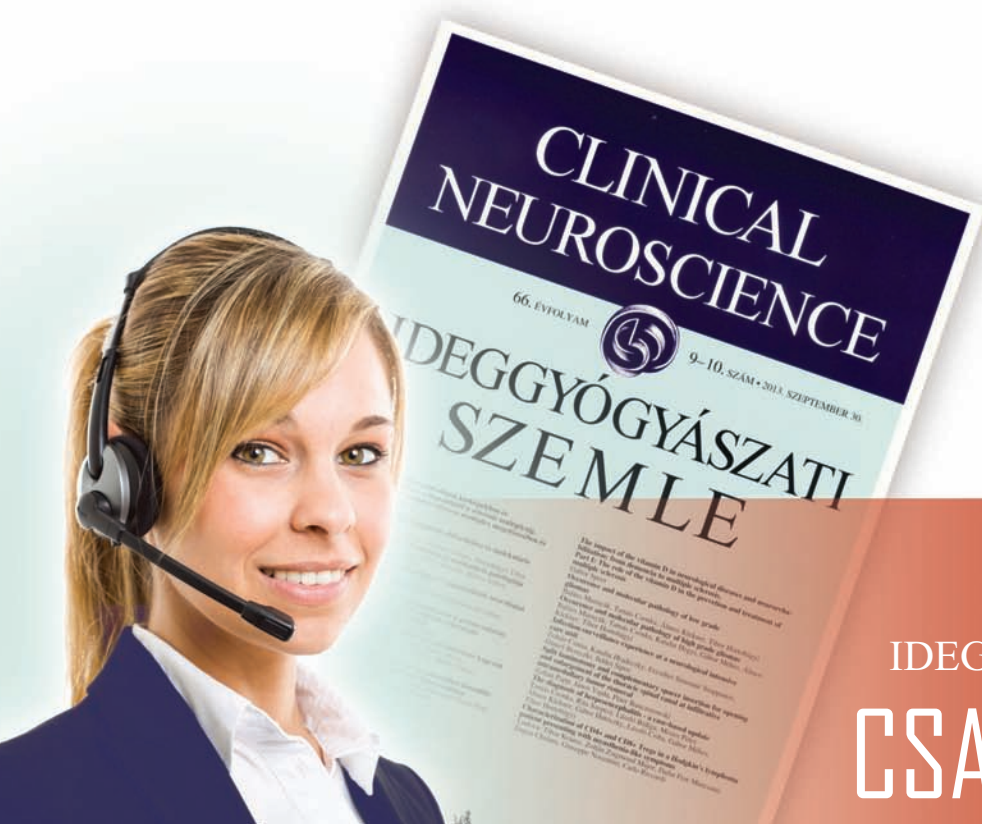


A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Biogen Idec Magyarország (2. borítóoldal), Wörwag Pharma Kft. (3. borítóoldal), Richter Gedeon Nyrt. (4. borítóoldal)

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



IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE CSAK EGY HÍVÁS!

Akár meghosszabbítani szeretné korábbi előfizetését, akár újat kíván kötni, Önnek nincs más dolga, mint felhívni bennünket az 1 316 4598 számon, ahol személyesen egyeztetget sokszínű további ajánlatunkról is:

- ingyenesen igényelhet példányt az Önnél hiányzó korábbi számainkból*
- igény esetén tematikus válogatást küldünk Önnek korábbi cikkeinkből
- további 9 lapból választhat előfizetése mellé, kedvező keresztelőfizetési konstrukcióban.

Hívja az **1 316 4598**-as telefonszámot!
(nem emelt díjas telefonszám)

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

AZ EGYETLEN IMPAKTFAKTORRAL RENDELKEZŐ,
MAGYAR NYELVŰ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT
MAGYARORSZÁGON.

* a kiadó rendelkezésére álló portfóliójából, maximum 2 példány erejéig.

Az előfizetési díj:	7900 Ft/év.
Előfizetői csomagjainkról bővebben:	www.elitmed.hu/kiadvanyaink//ideggyogyaszatiszemle
Ön csekken vagy átutalással is megrendelheti a lapot vagy emailen is leadhatja rendelését:	Bankszámlaszám: 10404089-40810913, terjesztes@lam.hu
Kiadja:	Literatura Medica Kiadó

GREY MATTER ATROPHY IN PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS

Zsigmond Tamás KINCSES^{1,2}, Eszter TÓTH¹, Nóra BANKÓ¹, Dániel VERÉB¹, Nikoletta SZABÓ^{1,2}, Gergő CSETE¹, Péter FARAGÓ¹, András KIRÁLY¹, Krisztina BENCSEK¹, László VÉCSEI^{1,3}

¹Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged, Hungary

²International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

³MTA-SZTE Neuroscience Research Group, Szeged, Hungary

SZÜRKEÁLLOMÁNYI ATROPHIA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉBEN

Kincses ZsT, MD, PhD; Tóth E, MD; Bankó N, MD; Veréb D, MD; Szabó N, MD; Csete G, MD; Faragó P, MD; Király A, MD; Bencsik K, MD; Vécsei L, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(9–10):293–300.

Kapcsolódó



klikk online

White matter lesions are defining characteristics of multiple sclerosis (MS), whereas grey matter involvement is a less recognised attribute. Recent investigations using dedicated imaging approaches have made it possible to depict cortical lesions. Additionally, grey matter atrophy may be estimated using various methods. Several studies have suggested that grey matter atrophy closely correlates to clinical disability. In this review we have collected information on grey matter atrophy in MS and the effect of disease modifying therapies upon brain atrophy.

Keywords: multiple sclerosis; atrophy, gray matter; MRI; voxel based morphometry

A fehérállományi laesiók a sclerosis multiplex (SM) meghatározó jellemzői, a szürkeállomány elváltozásai kevésbé ismertek. A megfelelő agyi képalkotó eljárásokkal végzett újabb vizsgálatokban láthatóvá tudták tenni a kérgi elváltozásokat. Emellett különféle módszerekkel felmérhető a szürkeállományi atrophia. Számos vizsgálat eredményei szerint a szürkeállomány atrophiaja szorosan korrelál a klinikai rokkantsággal. Összefoglaljuk az SM-ben megfigyelhető szürkeállományi atrophiaival kapcsolatos információkat és a betegségmódosító terápiák hatását az agyi atrophiaira.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, atrophia, szürkeállomány, MRI, voxelalapú morfometria

Correspondent: Zsigmond Tamás KINCSES MD, PhD, Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged; H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

E-mail: kincses.zsigmond.tamas@med.u-szeged.hu; www.nepsy.szote.u-szeged.hu/~neuroimaging

www.elitmed.hu

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, neurodegenerative disease. The primary feature of MS is the demyelination paralleled by varying degrees of axonal damage¹. The focal inflammatory demyelinating lesions in the white matter are not only the hallmarks of the disease, but in vivo demonstration of these lesions with MR imaging is also part of the diagnosis². Recently, it has become clear that grey matter is also adversely affected. This review aims to summarize the recent advances made by studies assessing grey matter atrophy in MS patients for both clinical and scientific purposes.

Grey matter lesions

Early post-mortem histological studies established the existence of grey matter lesions in MS patients^{3–6}. Grey matter lesions are classified as

Types I to IV. Type I lesions, located at the border of the grey and white matter, rarely occur. Type II lesions occur within the cortex. Type III subpial lesions are the most frequent. Type IV lesions cover the full width of the cortex and occur infrequently. While the neuropathological studies^{4–9} have provided insight into the cortical pathology, these studies are limited by the inclusion of patients with different disease types and stages, consequently restricting inter-study comparability. Advanced MRI methods may offer an alternative approach to track progression of the grey matter lesions and elucidate their significance in the disease process. With modern MRI sequences, such as the double inversion recovery^{10,11} it is possible to detect many more cortical lesions than conventional T2 weighted sequences. However, the detection rate is still only around 20% when compared to neuropathological investigations¹². Furthermore, the inter-rater agreement in identifying lesions is rather low¹³. Ultra-

high field imaging may facilitate increased sensitivity and specificity of the grey matter lesion detection¹³, although the modality is not widely available.

Grey matter atrophy

Apart from depicting grey matter lesions MRI investigations are also capable of identifying grey matter atrophy. There are several approaches available to evaluate grey matter atrophy. Apart from manual segmentation, gross grey matter volume can be estimated (cortical with or without subcortical) by automatic segmentation of brain tissue types^{14–16}. Another approach for detecting atrophy is by measuring cortical thickness. One of the most common approaches for this is the voxel-wise comparison of intensities (or more precisely the probability of tissue types in individual voxels)^{15, 17}. The advantage of this method is that it can identify focal atrophy. However, inter-subject registration is the critical limitation of this method.

MRI studies employing various methodologies agree on the significant grey matter atrophy in MS. The earliest MRI study on gross brain atrophy using manual measurements showed significant brain volume change in MS patients¹⁸, as confirmed by semi-automatic larger dataset studies^{19–22}. Likewise, the brain parenchymal fraction (the ratio of the pre-morbid brain size -measured as intracranial volume- and the brain parenchymal volume) is about 3–5% smaller compared to normal controls^{23–25} and considerably smaller in secondary progressive MS²⁶. Tissue type segmentation made it possible to identify atrophy in both grey^{24, 26–28} and white matter^{26, 29}.

Voxel-based morphometry (VBM) studies demonstrated that the grey matter atrophy is not uniform over the cortex (**Table 1**). These studies revealed that the grey matter pathology exhibits considerable heterogeneity in patients, because a clear pattern of grey matter atrophy cannot always be established. Other studies failed to find atrophy in MS patients when compared to controls subjects. *Audoin* and co-workers found no difference between control subjects and relapsing-remitting MS patients early in their disease course. However over two years, atrophy developed in the bilateral thalami and the right frontal cortex³⁰. Similarly *Sepulcre* et al. found no focal grey matter atrophy in 31 primary progressive MS (PPMS) subjects, except in the cerebellum when not correcting for multiple comparisons³¹. Nevertheless, if a specific pattern of grey matter atrophy is to be tentatively established, then the thalamus is invariably affected, as well as the temporal, insular and frontal lobes (often sensory-motor cortex).

The location of white matter lesions in MS or the total lesion load only moderately correlate with clinical symptoms and cognitive impairment (clinic-radiological paradox³²). Several reports suggested that disability has a closer relationship with grey matter atrophy³³. However, upon closer inspection of these studies, using VBM approach correlation between focal atrophy and disability was identified infrequently. *Audoin* found correlation between expanded disability status scale (EDSS³⁴) and focal atrophy in the cerebellum³⁵. With regard to the cognitive performance, *Morgen* and co-workers found extensive correlation with paced auditory serial addition test (PASAT) scores³⁶. *Cerasa* and colleagues, using many cognitive tests, only found correlation with performance on symbol digit modalities (SDM) and controlled oral word association test (COWAT)³⁷.

Moreover, global grey matter atrophy was found to correlate with the clinical features of the disease as measured via the EDSS^{19, 25, 26, 38, 39} and cognitive function tests^{39–42}.

Pathology and pathophysiology of grey matter injury in multiple sclerosis

The methods for detecting grey matter pathology are especially important, considering the grey matter demyelination in MS. *Gilmore* et al. reported an “overall 28.8% of the grey matter demyelinated as compared with only 15.6% of the white matter”⁷. Most of this demyelination (about 60%) is subpial⁶ and is present in the form of ribbon like demyelination often affecting several adjacent gyri. Importantly, based on post-mortem MRI imaging of three MS cases there was no association between the cortical demyelination and the focal or diffuse white matter pathology⁴³. The various mechanisms behind the lesions are indicated by the fact that in contradistinction to the white matter lesions, in cortical lesions there is no inflammatory cell infiltration and foamy macrophages, immunoglobulin deposition or complement activation is scarce^{44, 45}. Meninges were also shown to be affected in MS^{46, 47}, B-cell follicle-like structures were described in the inflamed meninges. More recently this meningeal inflammation was hypothesized to be the major contributor to the cortical pathology: the B-cell follicle-like structures were associated with increased subpial demyelination and cortical atrophy⁴⁸. Apart from the demyelination, a gradient of neuronal loss was observed in the affected cortex, which was accompanied by astrocyte loss and opposite to this gradient a microglia activation⁴⁸. These changes were suggested to be consistent with a non-targeted general immunopathological response

Table 1. Correlation of grey matter atrophy and clinical signs and cognitive impairment

Study	Type	EDSS	DD	Comment
36	19 RR	1 (0-3.5)*	13m (2-60)*	No correlation with EDSS. Extensive correlation with PASAT.
30	21 RR	1 (0-3)*	25.8m (14-45)*	No difference patients vs. controls. Over two years larger change developed in the thalami and left frontal region.
89	51 RR	2.6 (1.5-4.5)**	13.1m (4-34)**	Left lateralised group difference. No correlation with EDSS. Right caudate correlate with LL.
90	28 CIS	0* (0-1)	0y** (0)	No difference controls vs. CIS. Other groups were not compared to controls. Pairwise comparisons yielded widespread differences. LL correlate with thalamic volume in RRMS. No correlation with EDSS or DD
	26 RR	1 (0-3)	9y (2-22)	
	27 SPMS	6 (4-8)	17.6y (3-41)	
	18 PPMS	5.5 (4-7.5)	8.5y (2-18)	No correlation between atrophy and clinical (EDSS, MSFC, NHPT and TWT) or cognitive performance (PASAT). These measures correlated with regional MTR.
91	46 PPMS	4.5 (1.5-7)*	3.3y (2-5)	No difference between controls and patients (only in the thalamus, when not corrected for multiple correlations). Anterior thalamic grey matter correlated with lesion load. One-year longitudinal study found reduced GM volume in several basal ganglia structures and in some cortical areas.
31	31 PPMS	4.5 (3.5-7)	3y (2-5)	Group difference in the left inferior frontal gyrus and lateral occipital cortex.
	15 RR	2* (0-3.5)	7.3y** ± 6.5	Patients with and without cerebellar symptoms were examined. Thalamic atrophy, plus putamen and primary motor cortex in the cerebellar group. No correlation with EDSS. SDM and COWAT test showed correlation in the two groups separately. No correlation with other cognitive tests measuring verbal and spatial memory, visuo-spatial processing and abstract/conceptual reasoning
92	26 RR	RRc 2.5* (1-4)	RRc 12.1 ± 8.7	Widespread differences between controls and patients. Cognitive tests on the following domains: Information processing, speed, attention, working memory, verbal memory, Visuo-spatial memory and function, visuo-constructive abilities, executive function, general intelligence. VBM found correlation SDM and CVLT-LDCR.
37	12 RRc	RRnc 2 (1.5-4.5)	RRnc 8.8 ± 4.4	Study compares normal controls, RRSM and NMO patients. Widespread differences between controls and patients. No correlation with DD and EDSS. LL correlated with GM volume of the right caudate and bilateral thalami.
	14 RRnc			Mainly subcortical atrophy (thalamus, caudate, nucl. Lenticularis, hippocampus), but some frontal, temporal posterior cingulate and cerebellar cortical atrophy. Thalamic atrophy correlated with LL. Cerebellar atrophy correlated with EDSS.
93	13 RR	3 (1-6.5)	15 ± 7**	Thalamic atrophy that disappeared after correction for multiple correlation
	5 SPMS			Diffuse grey matter atrophy. Longitudinal analysis also performed. FSL-VBM and SPM-VBM was used.
94	26 RR	3* (1-6)	56.3** (6-240)	Atrophy in the sensory motor cortex, thalamus, temporal lobe insula.
	26 NMO			No correlation between regional atrophy and age, DD, EDSS or MSFC. No correlation with performance on neuropsychological tests (TMTA, TMTB, SDM, DST, RAVLT-DR and DST)
35	62 CIS	1* (0-3.5)	4m (0-6)	Grey matter atrophy in the thalamus, hypothalamus, caudate and frontal lobe. No correlation with clinical measures and focal atrophy is reported to be investigated.
95	34 CIS	1.5* (0-3)	<3m	GM loss in the bilateral thalami and caudate nuclei. No correlation found between GM atrophy and EDSS.
96	59 RR	1.5* (0-5)	1.8y* (0.1-17)	
97	36 PPMS	4.5* (1.5-7)	3.3 ± 0.9	
98	PPMS 2	6* (3-7.5)	14.43** ± 8.89	
	RR 3			
	SPMS 10			
99	21 RR	3.5* (0-85)	10.1** ± 5.1	
	11 PPMS			
100	26 RR	1.2 ± 0.9**	8.5** ± 5.9	

*median (range), **mean (range or STD), y: year, m: month, RRc: RRSM patients with cerebellar symptoms, RRnc: RRSM patients without cerebellar symptoms, SDM symbol digit modalities, COWAT: Controlled Oral Word Association Test, MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite, TMTA and B: Trial making test A and B, DST: Digit span test, RAVLT-DR: Rey's Auditory Verbal Learning Test Delayed Recall, NMO: Neuromyelitis optica

mediated by the CD8+ T cells via cytotoxic tissue damage or indirectly through the activation of microglia. Furthermore, neuronal loss was found in layers III and V in regions where no B-cell follicle-like structures were detected, this suggests that other mechanisms are also involved in the atrophy. Neurodegeneration due to inflammatory insults in downstream white matter tracts, reduced synaptic and glial density may also contribute to the atrophy^{49, 50}.

Various mechanisms were proposed behind the neurodegeneration in MS. Neuroinflammation can directly induce apoptosis through various cytokines and the oxidative burst arising from the activated microglia may also contribute⁵¹. As in many neurodegenerative diseases⁵², oxidative stress and mitochondrial dysfunction are proposed to be a major mediators of neurodegeneration and axonal loss in MS^{53–55}. Another key component in MS neurodegeneration is glutamate excitotoxicity⁵⁶ and recently a link between inflammation and excitotoxicity was established⁵⁷. Furthermore, a possible mechanism of neurodegeneration might be an imbalance of neuroprotective and neurotoxic agents, such as the metabolites of the kynurenine pathway a major biochemical pathway in tryptophan metabolism^{58–60}.

Grey matter atrophy as a biomarker for therapeutic efficacy

It is becoming progressively more evident that grey matter atrophy is a stronger predictor of disability progression in MS than white matter pathology. Moreover, it may also be used as a complementary MRI method for disease progression instead of conventional MRI techniques^{25, 39, 61–63}. Thus, making it a promising biomarker for therapeutic response in pharmacological studies.

INTRAMUSCULAR INTERFERON β -1A

A post hoc analysis of the MRI images from 140 patients (72 in the placebo arm, 68 in the treatment arm) participating in a phase III clinical trial of intramuscular interferon β -1a (INF β -1a, Avonex) showed a reduced rate of the atrophy (brain parenchymal fraction) in the treatment arm⁶⁴. While there was no difference between the two treatment groups in the first year of treatment, during the second year INF β -1a reduced the rate of atrophy by 55%. In a subsequent study, treatment over two years with intramuscular, subcutaneous INF β -1a and glatiramer acetate (GA) resulted in a decreased

rate of reduction in brain gray matter fraction⁶⁵. A three-year period open-label study using intramuscular INF β -1a found a reduced whole-brain and GM atrophy, as well as of T1-hypointense lesion volume accumulation in the treatment group⁶⁶. When compared to year one weekly intramuscular INF β -1a treatment data, the atrophy rate was reduced in the second and third year of treatment⁷⁴. Subsequent analysis of a 138 patients subgroup having frequent MRI scans, showed that the majority of the atrophy during the first year (approximately 70%) occurred during the first four months⁷⁴.

INTERFERON β -1B

Five years post INF β -1b clinical trials for patients with PPMS, not only were motor and cognitive performance better, but also the decrease of brain parenchymal fraction was similarly smaller⁷⁵. In an earlier randomized study, which measured the parenchymal volumes only in the central slab failed to demonstrate a beneficial effect of INF β -1b⁷⁶. A smaller open-label study with RRMS patients also failed to demonstrate completely the beneficial effect of INF β -1b, a reduced rate of atrophy was observed only in the second year, but not in the first or third years of treatment⁷⁷.

SUBCUTANEOUS INTERFERON β -1A

In the PRISM trial neither high dose nor low dose (22 and 44 μ g three times weekly) INF β -1a–Rebif showed a beneficial effect against reduction of the whole brain volume⁷⁸. In contrast, in the ETOMS study, subcutaneous INF β -1a (once weekly 22 μ g) given to patients after the first attack, not only delayed the appearance of a second relapse but also reduced the rate of atrophy over two years as measured with SIENA⁶⁷. Furthermore, in a comparative study, glatiramer acetate, intramuscular and subcutaneous INF β -1a was superior to placebo in reducing brain atrophy at 24 months, while no difference between treatment outcomes was detected⁶⁵. In Gasperini's study there was no difference in brain atrophy using 11 μ g and 33 μ g subcutaneous INF β -1b treatment (three times weekly)⁷⁹.

GLATIRAMER ACETATE

In the open-label extension of the US GA trial, the patients who were in the placebo arm originally had more brain volume loss as compared to subjects receiving glatiramer acetate (GA) treatment⁸⁰. Kahn and co-workers showed a significantly reduced loss

Table 2. *The effect of treatment on grey matter atrophy*

	First year	Second year	First two years
INFβ-1a i.m.	✗ ⁶⁴	✓ ⁶⁴	✓ ⁶⁴⁻⁶⁶⁺⁺⁺
INFβ-1b	–	–	–
INFβ-1a s.c.	–	–	✓ ^{65, 67}
GA	✗ ^{68, 69}	✗ ^{††68, 69}	✓ ^{65, 70}
Natalizumab	✗ ^{71†}	✓ ⁷¹	✗ ⁷¹
Fingolimod	✓ ^{72, 73++++}	✓ ⁷³	✓ ⁷³

†pseudoatrophy, †18 months, ††three years, †††at six months also

of brain volume in patients receiving disease-modifying therapy⁸¹ and having only minor progression in their disability (EDSS). Ge and colleagues found reduced rates of brain tissue loss over 24 months of GA treatment in comparison to placebo treated subjects⁷⁰. Conversely, a nine months placebo controlled study showed no significant benefit of GA on brain atrophy⁶⁸. Importantly, in a comparative study GA reduced the rate of atrophy more than low and high doses of INFβ-1a⁸¹, while low dose INFβ-1a was more effective than high dose⁸¹. However, Calabrese found the use of GA, intramuscular INFβ-1a or subcutaneous INFβ-1a similarly effective in reducing grey matter atrophy⁶⁵.

NATALIZUMAB

While natalizumab is effective in reducing MRI-measured disease activity (T2 lesion load and enhancing lesions) the results on brain atrophy are controversial⁷¹. In the first year of natalizumab treatment a pseudoatrophy appears, which over the next two years converts to a significant reduction of brain volume reduction^{71, 82}. This phenomenon was related to the cessation of inflammatory activity.

In comparative studies natalizumab was more effective in reducing grey matter atrophy. The analysis of the secondary and the tertiary MRI measures in the SENTINEL study showed that among beneficial effect of combined intramuscular INFβ-1a and natalizumab (T2 lesion volume, T1 hypointense lesions, enhancing lesions) treatment the atrophy rate was reduced when compared to the group receiving INFβ-1a alone⁸³. In RRMS patients enrolled in a non-randomised pilot study, significantly lower changes in brain parenchymal volume were recorded in those treated with natalizumab (n=12) in comparison to those receiving INFβ (n=14)⁸⁴. In a two-year-prospective study natalizumab was also superior to the immunomodulatory agents GA and INFβ in reducing the accumulation of cortical lesions as well as cortical atrophy⁸⁵.

FINGOMILOD

Fingolimod is a sphingosine-1-phosphate-receptor modulator that prevents lymphocyte egress from lymph nodes: it has shown clinical efficacy in phase II⁸⁶ and III clinical trials⁷². The efficacy of the drug was also proved with paraclinical measures. New T2 lesions as well as the number of gadolinium enhancing lesions were reduced in the group receiving fingolimod when compared to patients receiving intramuscular INFβ^{72, 86}. While in a six-month phase II study, there was no improvement in the rate of brain atrophy as compared to placebo arm⁸⁶. However, the 12 months phase III study (TRANSFORMS) revealed significant improvement in the brain atrophy rate in comparison to intramuscular INFβ treatment⁷², this effect was evident in the subgroup analysis also⁸⁷. Phase III (FREEDOMS) study showed significant reduction of brain atrophy rate in fingolimod treated patients at 6, 12 and 24 months⁷³. Interestingly, this effect was unrelated to the T2 lesion load or the number of enhancing lesions (**Table 2.**)⁸⁸.

Conclusions

Paraclinical examinations in the diagnosis of MS such as MRI have a central role. However it is important that conventional MRI modalities cannot identify the full range of abnormalities. Sophisticated analysis approaches have to complement the expert eye of physician and advanced neuroimaging have to complement traditional neuroradiology in order to further elucidate the disease pathomechanism and tailor treatment efficacy.

ACKNOWLEDGEMENTS

The paper was supported by MTA-SZTE Neuroscience Research Group, Szeged, Hungary, project FNUSA- ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional Development Fund, an

OTKA [PD 104715] grant, the National Brain Research Program (Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/20.) and by the European Union and co-funded by the European Social Fund (Project titles: "Telemedicine-focused research activities in the

field of Mathematics, Informatics and Medical sciences" - TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 and "National Excellence Program" - TAMOP-4.2.4.A/ 2-11/1-2012-0001). We thank Anne Frawley for the English editing.

REFERENCES

1. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002;53:285-302.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
3. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:315-20.
4. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.
5. Bo L, Geurts JJ, Mork SJ, van der Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 2006;183:48-50.
6. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2003;62:723-2.
7. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, et al. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80:182-7.
8. Vercellino M, Plano F, Votta B, et al. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:1101-7.
9. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17:38-44.
10. Turetschek K, Wunderbaldinger P, Bankier AA, et al. Double inversion recovery imaging of the brain: initial experience and comparison with fluid attenuated inversion recovery imaging. *Magn Reson Imaging* 1998;16:127-35.
11. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitendaele BM, et al. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005;236:254-60.
12. Seewann A, Kooi EJ, Roosendaal SD, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology* 2012;78:302-8.
13. Geurts JJ, Roosendaal SD, Calabrese M, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011;76:418-24.
14. Nakamura K, Fisher E. Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *Neuroimage* 2009;44:769-76.
15. Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning—a unified framework. *Neuroimage* 1997;6:209-17.
16. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001;25:466-75.
17. Smith S, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
18. Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, Pereira C, Comi G. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;158:148-53.
19. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003;60:1157-62.
20. Sharma J, Sanfilippo MP, Benedict RH, et al. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2004;25:985-96.
21. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semi-automated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2003;208:57-65.
22. Vrenken H, Geurts JJ, Knol DL, et al. Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: global changes of normal-appearing gray and white matter. *Radiology* 2006;240:811-20.
23. Kassubek J, Tumani H, Ecker D, et al. Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. *Neuroreport* 2003;14:427-30.
24. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, et al. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 2002;125:327-37.
25. Sanfilippo MP, Benedict RH, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *NeuroImage* 2005;26:1068-77.
26. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:280-5.
27. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:685-92.
28. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain: a journal of neurology* 2005;128:1454-60.
29. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2005;64:1001-7.
30. Audoin B, Davies GR, Finisku L, et al. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study. *Journal of Neurology* 2006;253:1495-501.
31. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, et al. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology* 2006;63:1175-80.
32. Kincses ZT, Ropele S, Jenkinson M, et al. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2011;17:681-9.

33. *Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA.* Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2012;11:1082-92.
34. *Kurtzke JF.* Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
35. *Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, et al.* Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and psychiatry* 2010;81:690-5.
36. *Morgen K, Sammer G, Courtney SM, et al.* Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage* 2006;30:891-8.
37. *Cerasa A, Valentino P, Chiriacio C, et al.* MR imaging and cognitive correlates of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Journal of Neurology* 2013;260:1358-66.
38. *Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al.* Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2008;64:247-54.
39. *Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, et al.* Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Multiple Sclerosis* 2011;17:1098-106.
40. *Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al.* Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:89-93.
41. *Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al.* Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2009;66:1144-50.
42. *Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al.* Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2012;259:139-46.
43. *Bo L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F.* Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2007;64:76-80.
44. *Bo L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mork SJ.* Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Multiple Sclerosis* 2003;9:323-31.
45. *Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, et al.* The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2005;64:147-55.
46. *Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F.* Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathology* 2004;14:164-74.
47. *Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:1089-104.
48. *Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al.* A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010;68:477-93.
49. *Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al.* The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a Journal of Neurology* 2009;132:1175-89.
50. *Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM.* Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:960-7.
51. *Gebicke-Haerter PJ.* Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microscopy research and Technique* 2001;54:47-58.
52. *Kincses ZT, Vecsei L.* Pharmacological therapy in Parkinson's disease: focus on neuroprotection. *CNS neuroscience & Therapeutics* 2011;17:345-67.
53. *van Horssen J, Witte ME, Ciccarelli O.* The role of mitochondria in axonal degeneration and tissue repair in MS. *Multiple Sclerosis* 2012;18:1058-67.
54. *Campbell GR, Ziabreva, I, Reeve AK, et al.* Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2011;69:481-92.
55. *Dutta R, McDonough J, Yin X, et al.* Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology* 2006;59:478-89.
56. *Gonsette RE.* Neurodegeneration in multiple sclerosis: the role of oxidative stress and excitotoxicity. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;274:48-53.
57. *Degos V, Peineau S, Nijboer C, et al.* G protein-coupled receptor kinase 2 and group I metabotropic glutamate receptors mediate inflammation-induced sensitization to excitotoxic neurodegeneration. *Annals of Neurology* 2013.
58. *Vecsei L, Szalardy L, Fulop F, Toldi J.* Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nature reviews. Drug Discovery* 2013;12:64-82.
59. *Rajda C, Bergquist J, Vecsei L.* Kynurenines, redox disturbances and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission* 2007;(suppl.):323-9.
60. *Hartai Z, Klivenyi P, Janaky T, et al.* Kynurenine metabolism in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005;112:93-6.
61. *Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, et al.* Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;282:112-9.
62. *Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al.* Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2000;6:373-7.
63. *Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al.* Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:1412-20.
64. *Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L.* Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group.* *Neurology* 1999;53:1698-704.
65. *Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al.* Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2012;18:418-24.
66. *Zivadinov R, Locatelli L, Cookfair D, et al.* Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Multiple Sclerosis* 2007;13:490-501.
67. *Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489-96.
68. *Comi G, Filippi M, Wolinsky JS.* European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group.* *Annals of Neurology* 2001;49:290-7.
69. *Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al.* Short-term brain vol-

- ume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain : a journal of neurology* 2001;124:1803-12.
70. *Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al.* Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000;54:813-7.
 71. *Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al.* MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68:1390-401.
 72. *Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of Medicine* 2010;362:402-15.
 73. *Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.* A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2010;362:387-401.
 74. *Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, et al.* Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005;64:236-40.
 75. *Tur C, Montalban X, Tintore M, et al.* Interferon beta-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Archives of Neurology* 2011;68:1421-7.
 76. *Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al.* The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. Brain: a journal of neurology* 2000;123(Pt 11):2256-63.
 77. *Frank JA, Richert N, Bash C, et al.* Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: Three-year follow-up in NAb- and NAb+ patients. *Neurology* 2004;62:719-25.
 78. *Jones CK, Riddehough A, Zhao G, Paty DW.* MRI cerebral atrophy in relapsing-remitting MS: results from the PRISMS trial. *Neurology* 2001;(Suppl. 3.):A379.
 79. *Gasperini C, Paolillo A, Giugni E, et al.* MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 2002; 8:119-23.
 80. *Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP, Multiple Sclerosis Study, G, the, M. R. I. A. C.* United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. Multiple Sclerosis* 2001;7:33-41.
 81. *Khan O, Bao F, Shah M, et al.* Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *Journal of the Neurological Sciences* 2012;312:7-12.
 82. *Magraner M, Coret F, Casanova B.* The relationship between inflammatory activity and brain atrophy in natalizumab treated patients. *European Journal of radiology* 2012;81:3485-90.
 83. *Radue EW, Stuart WH, Calabresi PA, et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;292:28-35.
 84. *Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al.* Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, non-randomized pilot study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2013;20:986-90.
 85. *Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, et al.* Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2012;18: 1760-7.
 86. *Kappos L, Antel J, Comi G, et al.* Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:1124-40.
 87. *Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.* Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *Journal of Neurology* 2013.
 88. *Radue EW, O'Connor P, Polman CH, et al.* Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2012;69:1259-69.
 89. *Prinster A, Quarantelli M, Orefice G, et al.* Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *NeuroImage* 2006;29:859-67.
 90. *Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, et al.* A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *NeuroImage* 2008;42:315-22.
 91. *Khaleeli Z, Cercignani M, Audoin B, et al.* Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *NeuroImage* 2007;37:253-61.
 92. *Jehna M, Langkammer C, Khalil M, et al.* An exploratory study on the spatial relationship between regional cortical volume changes and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Connectivity* 2013.
 93. *Nocentini U, Bozzali M, Spano B, et al.* Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior* 2012.
 94. *Duan Y, Liu Y, Liang P, et al.* Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *European Journal of Radiology* 2012;81:e110-4.
 95. *Raz E, Cercignani M, Sbardella E, et al.* Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: voxelwise regional investigation of white and gray matter. *Radiology* 2010;254:227-34.
 96. *Battaglini M, Giorgio A, Stromillo ML, et al.* Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;282:55-60.
 97. *Bodini B, Khaleeli Z, Cercignani M, et al.* Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Human Brain Mapping* 2009;30:2852-61.
 98. *Sastre-Garriga J, Arevalo MJ, Renom, M, et al.* Brain volumetry counterparts of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;282:120-4.
 99. *Senda J, Watanabe H, Tsuboi T, et al.* MRI mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2012;319:105-10.
 100. *Ceccarelli A, Jackson JS, Tauhid S, et al.* The impact of lesion in-painting and registration methods on voxel-based morphometry in detecting regional cerebral gray matter atrophy in multiple sclerosis. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2012;33:1579-85.



THE RELEVANCE OF TRAUMATIC LIFE EVENTS IN SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

Krisztina KOCSIS-BOGÁR, Dóra PERCZEL FORINTOS
Semmelweis University, Department of Clinical Psychology, Budapest

A TRAUMATIKUS ÉLETESEMÉNYEK JELENTŐSÉGE A SZKIZOFRÉNYIA SPEKTRUM ZAVAROKBAN

Kocsis-Bogár K, MD; Perczel Forintos D, MD
Ideggogy Sz 2014;67(9–10):301–308.



The central goal of this manuscript was to review literature about the interconnections of traumatic life events and symptoms of schizophrenia spectrum of the last 15 years. First of all, the stress-diathesis model and the traumagenic neurodevelopmental model are shortly presented. Psychological effects of traumas and specific psychotic symptoms in connection with traumatic events are discussed. The course of the disease in patients affected by previous trauma and possible mediating factors are also addressed. Studies of both clinical and community samples are cited. It was also our aim to review literature about the neurobiological and neurocognitive processes in people affected by schizophrenia and/or traumatic life events. The role of prefrontal and medial temporal regions are explored with a special emphasis on contextual memory and hippocampal functioning. Finally, the possible effects of exploring traumatic life events on the treatment of schizophrenia are discussed.

Keywords: *traumatic life events, schizophrenia spectrum disorder, neurobiology*

Tanulmányunk célja az volt, hogy áttekintsük az elmúlt 15 évben megjelent, a traumatikus életesemények és a szkizofrénia tüneteinek összefüggéseit tárgyaló szakirodalmat. Először a stressz-diatézis modellt és a traumatogén idegfejlődési modellt mutatjuk be röviden. Ezt követően a traumatikus események pszichés hatásait tárgyaljuk, illetve az egyes pszichotikus tünetek traumatikus életeseményekkel való összefüggéseit tekintjük át. Kitekintünk arra, hogyan befolyásolják a megelőző traumák a betegség lefolyását, és elemezzük a lehetséges közvetítő tényezőket. Tanulmányunk célja volt továbbá a szkizofrénia és a súlyos traumatizáció hátterében feltárható neurobiológiai és neurokognitív folyamatokat bemutató szakirodalom áttekintése is. Tárgyaljuk a prefrontális és a mediotemporalis területek érintettségét, különös tekintettel a hippocampus működésére és a kontextuális emlékezetre. Tanulmányunkat annak a kérdésnek a megfontolásával zárjuk, hogy mennyiben járulhat hozzá a traumatikus életesemények feltárása a szkizofrénia kezelésének sikerességéhez.

Kulcsszavak: *traumatikus események, szkizofrénia spektrum zavar, neurobiológia*

Correspondent: Krisztina KOCSIS-BOGÁR, Semmelweis University, Department of Clinical Psychology, H-1083 Budapest, Tömő u. 25–29. E-mail: kocsis-bogar.krisztina@med.semmelweis-univ.hu, fax: 459-1500/51744

Érkezett: 2013. augusztus 6. Elfogadva: 2013. szeptember 23.

www.elitmed.hu

There is a long history of searching for the possible connections of certain negative life events to later psychopathology. In the case of a disease with such a firm genetic basis as schizophrenia, it is an especially interesting question to understand the possible role of life events. In the last 15 years there has been a growing interest in this subject, especially after the seminal article of Honig et al.¹ suggesting a connection between auditory hallucinations and the reactivation of previous trauma memories.

After the year 2000 several cross-sectional and longitudinal studies were performed. Our aim in this paper is to review the connections of traumatic life events and schizophrenia spectrum disorders documented in the literature of the last 15 years.

Out of the several competing models of schizophrenia two are mentioned here. Walker and Diforio's diathesis-stress model² proposes that the genetic predisposition of schizophrenia means an increased vulnerability which takes the form of

heightened sensitivity to stress. In terms of this model, the predisposition to develop psychosis is genetically and biologically determined and stress only plays a role in precipitating symptoms that would sooner or later develop³. Read's⁴ traumatic neurodevelopmental model questions that biological factors always come first in developing a heightened sensitivity to stress. According to this model, if the trauma itself is severe or long lasting enough, it can determine the person's oversensitivity for later stressors, regardless if they have a predisposition for schizophrenia or not. The reason for this is that early traumatic states cause long lasting changes in the function of the HPA system and consequently the dopamine regulation.

Later reviews of literature⁵⁻⁷ are more cautious about drawing causal conclusions and they stress that very few longitudinal studies have been published in support of the connections between early traumatic life events and later psychotic symptoms and recognizing possible confounders. This way, a reversed relationship is also possible: maybe children with predisposition to schizophrenia evoke abusive actions of the environment. A further limit is that the results published so far mainly come from studies on community samples and only partly from studies on psychiatric samples which are often very small and mixed⁶.

What is a traumatic event and how can it be connected to psychotic symptoms and disorders?

PSYCHOLOGICAL EFFECTS OF TRAUMATIC EVENTS

The main psychological effect of traumatic life events, that is such events where people feel their own or somebody else's life, health or integrity threatened⁸, is the intense fear and helplessness. According to the broadly applied cognitive model of *Ehlers and Clark*⁹, at the moment of the trauma the sensory impressions are not organized as a meaningful and logical whole, but the victim of the trauma switches to data-driven information processing. As a consequence, their memories become separate fragments which don't become a part of their narrative memory, even on the long term. These memory-fragments cannot be recalled intentionally; they can return independent of or against the person's will as flashback memories which is the most unpleasant symptom of post-traumatic stress disorder (PTSD). Flashback memories are from several aspects similar to hallucinations: they are intense visual and acoustic experiences in the absence of

external stimuli accompanied by strong emotions and the feeling of reliving everything in the present^{10,11}.

There has been an extensive research on the relationship between psychotic symptoms and early traumatic events, especially child physical and sexual abuse¹²⁻¹⁷ and to a lesser extent physical and/or emotional neglect and bullying¹⁸. The way to determine and measure traumas has been relatively inconsistent and trauma concepts behind the hypotheses are often poorly defined⁶.

THE INTERDEPENDENCE OF TRAUMATIC LIFE EVENTS AND PSYCHOTIC SYMPTOMS

Based on previous research on large community samples, life events and especially early traumas are positively connected to the development of psychotic symptoms, mainly the positive ones^{15,18,19}.

In a study of 182 psychiatric patients and geographically matched controls *Fisher* and colleagues²⁰ found that abuse, especially physical abuse committed by mothers before the age of 12 was three-fold in the history of people with psychotic symptoms compared to controls.

In accordance with previous cross-sectional research, in *Lataster and colleagues*'²¹ 10-year follow-up of a community sample of 3021 teenagers and young adults, it was found that early adverse experiences enhanced sensitivity to stressors in later life which meant a greater risk of developing psychotic symptoms. The effects of age, gender, cannabis use and city life were controlled for.

In *Cutajar and colleagues*'²² cohort study psychiatric symptoms of 2759 sexually abused children were followed up for more than 30 years. According to their results, people with a history of child sexual abuse used medical services 3.56 times more often than controls and the prevalence of several psychiatric disorders (posttraumatic stress disorder, anxiety, depression, eating disorders) was significantly greater in the abused group compared to controls.

*Galletly and colleagues*²³ in their 20-year follow-up of children surviving a natural disaster found that the number and types of other traumas and the support from family members affected more the development of psychotic symptoms later in life than the natural disaster itself.

*Arsenault and colleagues*²⁴ followed 2232 children and their families between the ages of five and 12. Children abused by adults or other children suffered significantly more often than non-abused peers from psychotic symptoms justified by a clinical test in this sample. While accidents had a week

and inconsistent correlation with symptoms later in life, abuse with the intent to hurt significantly increased the risk of later psychopathology, even after gender, socio-economical status and IQ were controlled for.

CONNECTIONS BETWEEN SPECIFIC PSYCHOTIC SYMPTOMS AND TRAUMATIC LIFE EVENTS

Based on several studies^{25, 26}, the association of traumatic life events seem to have a stronger association with positive than with negative symptoms. As regards to negative symptoms, no significant difference was found between abused and non-abused patient groups²⁷⁻³⁰. *Ross* and colleagues²⁵ and *Goff* and colleagues²⁶ found that negative symptoms were slightly less frequent in abused than non-abused patients. In contrast, *Vogel* and colleagues³¹ in a sample of 25 patients with schizophrenia found an association of childhood traumas and negative symptoms. They assume negative symptoms to be defence mechanisms that help patients exclude distressing emotional and cognitive stimuli, similarly to avoidance in anxiety and post-traumatic stress disorder.

However, in *Resnick* and colleagues'²⁹ study avoidance as a posttraumatic stress symptom was positively correlated with the positive symptoms of schizophrenia in male patients. *Kingdon* and *Turkington*³² also stressed the association between traumatic life events and positive symptoms and regard traumatic psychosis as a subtype of schizophrenia with the following criteria: 1) the role of trauma in the development and the content of symptoms is justified, 2) frequent command hallucinations and criticising voices, somatic and visual hallucinations and persecutory delusions in connection with the traumas, 3) fluctuating depressive symptoms, suicide phantasies, drugs, 4) therapy resistance. In our pilot study of 25 hospitalised patients³³, trauma history was found to be more frequent in patients with predominantly positive symptoms.

The association between traumatic life events and *hallucinations* was found in several studies of psychotic patients^{26, 28}. Sexual abuse before the age of 16 was found to be connected (in non-clinical samples too^{14, 34}).

In clinical samples several results support the significant association between early traumas and *delusions* and/or hallucinations^{26, 35, 36}. *Janssen* and colleagues³⁵ showed the association of traumatic events and the development of psychotic symptoms in a longitudinal setting, when possible confounders (gender, age, previous psychiatric disorder, drug abuse) were controlled for.

In a small group of youngsters with prodromal psychotic symptoms *Thompson* and colleagues³⁷ found that childhood abuse and symptom severity were positively connected, especially in the case of delusions of grandiosity. *Bentall* and colleagues³⁴ showed that growing up in official care and being abused were positively connected to developing paranoid delusions.

In an early study³⁸ positive correlation was found between child sexual abuse and *schizophrenic thought disorder*, but this finding has not been repeated since³⁹ *Read* and colleagues²⁸ found thought disorder to be more frequent in people with a history of child and adult sexual abuse.

TRAUMATIC LIFE EVENTS AND THE COURSE OF PSYCHOTIC DISORDERS

It appears that apart from symptom development the course and outcome of the psychotic disorder and consequently quality of life and mood are also affected by trauma history. *Lardinois* and colleagues⁴⁰ argue that early traumas increase sensitivity to stress in psychotic patients which means an acquired vulnerability independent of genetically based vulnerability to stressful life events. This is in accordance with *Honig* and colleagues'¹ results that hallucinations are often precipitated by the activation of a traumatic memory. An important implication can be the necessity to emphasize stress management in the treatment of schizophrenic patients.

At the same time, it is widely supported that there is more risk of substance abuse in psychotic patients with a history of childhood abuse¹⁷, compared to non-abused controls with the same diagnosis. Psychotic patients who suffered early traumas in the past need treatment at an earlier age, are hospitalized more frequently and for a longer time, get more medication and suffer from more severe cognitive, autistic and depressive symptoms compared to controls^{22, 39}. Traumatized patients with schizophrenia find their own quality of life worse and therefore are at a higher suicide risk⁴¹. *Read* and colleagues⁴² found that child abuse was a better predictor of adult suicidal behaviour in a mixed outpatient sample than co-morbid depression.

At the same time, psychiatric intervention itself can be a trauma for a large number of patients with psychosis^{43, 44}.

WHY ARE PEOPLE WITH PSYCHOTIC DISORDERS ESPECIALLY AFFECTED BY TRAUMA HISTORY?

Several data suggest that the connection between early traumas and later psychopathology is general

and not specific to a certain disorder, for example, schizophrenia. Childhood abuse has been documented in patients with major depression, anxiety disorders or personality disorders⁴⁵. Vogel and colleagues³¹ for example found that various types of childhood abuse and the dissociation connected to them are in a close connection with positive symptoms, but this association was true for depressed patients too. However, there are several studies suggesting that early traumatic events are more common in patients with psychotic disorders than mood disorders or alcohol dependence. According to *Bebbington* and colleagues⁴⁶ national survey in the United Kingdom, in the group of people with psychotic symptoms sexual abuse was threefold and domestic violence and bullying were twofold compared to people with so called neurotic symptoms. In *Friedman* and colleagues⁴⁷ sample 78% of patients with schizophrenia, but 26% of patients with panic disorder, 30% of patients with anxiety disorders and 42% of patients with major depression suffered child sexual abuse. In a sample of Hungarian psychiatric patients *Judit Nagy*⁴⁸ found that the number of negative life events per person was the highest in the group of suicidal depressive patients in the last six months before the study, but regarding the last two years, this rate was the highest in the group of patients with schizophrenia. Unfortunately, the significance of these results is not known.

TRAUMA AND PSYCHOSIS: POSSIBLE MEDIATING FACTORS

Several studies have been looking for the factors that mediate the development of psychotic disorders after previous traumas. The role of dissociation has been recognised in precipitating psychotic (especially positive) symptoms^{18, 49, 50}. According to Vogel and colleagues⁵¹ results, high dissociation was associated mainly with child physical neglect.

Campbell and Morrison¹⁸, Read and colleagues²⁸ and *Kilcommons* and *Morrison*⁵⁰ argue that apart from dissociation negative thoughts about the self were also associated with psychotic symptoms, especially hallucinations in the victims of previous abuse.

Based on studies of psychiatric samples, the mediating role of post-traumatic stress and comorbid depression were also emphasised in the development of psychotic symptoms^{30, 52}. *Lysaker* and *LaRocco*³⁰ found that such post-traumatic symptoms as intrusion and avoidance had a significant association with delusions, whereas hallucinations were correlated with irritability and the severity of post-traumatic stress symptoms. However, no such

connection was found in the case of psychotic thought disorder and negative symptoms. Based on their results, similarities of PTSD and psychotic symptomatology were emphasized.

The idea of the similarity between these two disorders was previously described in the review by Morrison and colleagues¹¹. They argue that flashback memories and hallucinations, avoidance, flattened emotion in PTSD and negative psychotic symptoms are analogous phenomena, so that these two disorders may be regarded as parts of the same spectrum. This idea is supported by research data that veterans and adults who previously had been victims of child sexual abuse score the highest on schizophrenia scale of MMPI^{53, 54}.

Questions for further research could be the factors determining the specific form of later psychiatric disorders and also the role specific elements of the traumatic experience play in the development of psychopathology.

Neurocognitive and neurobiological processes as possible determinants of the relationship between traumatic experiences and psychotic symptoms in schizophrenia

DISTURBANCES OF CONTEXT-DRIVEN DATA-PROCESSING AND CONTEXTUAL MEMORY

Working memory and attention or the central executive system are usually disturbed in schizophrenia^{55, 56} and the cause of this deficit is related to the dysfunction of prefrontal cortex. Decreased activity of this brain region has been demonstrated in several studies using mental imaging⁵⁷. However, there is evidence that although the impairment of this region is a major characteristic of schizophrenia, cannot be specifically attributed to this illness⁵⁵.

Dysfunction of context-driven data-processing and contextual memory has also been widely demonstrated and several studies suggest this medial temporal lobe impairment to be primary deficit in schizophrenia which is independent of impaired executive functions⁵⁵.

The precondition of context-driven data processing is the complex mental representation of a certain set of stimuli or a certain event and all its surroundings. Detailed and elaborated memories do not only facilitate voluntary retrieval of memory contents, but also enhance security of remembering. Based on research data, it seems that patients with schizophrenia can only partly capture and represent a complex set of stimuli and do not encode

all the important details of an episode⁵⁵. It is well documented that patients with schizophrenia, even if they remember a certain stimulus, they cannot at all or can only partly recall its environment and to solve a task they do not use all the contextual information⁵⁸⁻⁶¹. This means that in certain tasks they perform worse than healthy controls but in those tasks where data-driven information-processing is an advantage, they outperform healthy controls⁶². The deficit of context-driven data processing in patients with schizophrenia has been demonstrated by using visual^{55, 58}, verbal⁶³ and cognitive (eg. Wisconsin Card Sorting Test)⁶⁴ tasks.

Based on several results, problems of context-driven data-processing seems to be specific of schizophrenia, in comparison to healthy controls and patients with depression as well⁶⁵⁻⁶⁷. The latter group mainly had problems with retrieval of memories. At the same time, deficits of context-driven processing were documented in high schizotypes of community samples^{68, 69}. However, *Kéri* (2008)⁷⁰, based on their own and others' results, argues that deficits of certain visual tasks are more specific to schizophrenia, compared to depression than tasks using the medial temporal cortex.

THE ROLE OF HIPPOCAMPUS AND AMYGDALA AND THEIR CO-OPERATION WITH THE PREFRONTAL CORTEX

The role of hippocampus is central in long-term memory and as a consequence, in contextual memory⁵⁵, however, the volume reduction of hippocampus and amygdale in patients with schizophrenia is well-documented^{55, 71, 72}. *Hoy* and colleagues⁷³ found in the MR-study of a small group of first psychotic episode patients that childhood traumatic experiences measured by self-report questionnaires were significant predictors of amygdale and hippocampus volume reduction.

Based on their study of patients with first episode psychosis *Aas* and colleagues⁷² argued that amygdale volume reduction (compared to controls) plays a mediating role between childhood traumatic life events and the cognitive deficits typical of psychotic disorders, while age, gender, race and level of education were controlled for. They assumed that volume reduction of the hippocampus followed at a later stage of the illness and emphasized the importance of further research exploring the co-operation of hippocampus, amygdale and prefrontal cortex. *Grace*⁵⁷ pointed out that stress-induced deterioration of amygdale and hippocampus is likely to be mediated by dysfunction of the prefrontal cortex which is unable to fulfil the proper control of stress responses. This way, stressors have a long term neg-

ative effect on the brain, leading to the over-activity of amygdale and hippocampus and consequently the over-activity of the dopamine system and a psychotic state. According to others, the combined dysfunction of hippocampus and the prefrontal cortex may be assumed in the background of psychosis⁷⁴.

DYSREGULATION OF HPA-AXIS AND THE DOPAMINE SYSTEM

In Walker and Diforio's² stress-diathesis model stress-induced over-activity of HPA axis is emphasized. Originally, ventral hippocampus is responsible for the regulation of HPA axis, but in reaction to the long-lasting over-activity of HPA axis and presence of stress hormones it is also over-activated, finally deteriorates and its volume decreases⁷⁵.

The HPA over-activation decreases neuronal plasticity and immune response of the organism. High levels of stress increase adrenergic activity responsible for the stress response⁷⁶.

At the same time, because of its pivotal role in the regulation of the dopamine system with the over-activation of the hippocampus the dysregulation of dopamine activity follows. When this happens the organism cannot selectively react with increasing dopamine level to dangerous or especially rewarding or with decreasing dopamine level to harmless or not so rewarding environmental stimuli. Over-activity of the ventral hippocampus results an increase of dopamine response even to such stimuli that would normally be neglected⁷⁷. This altered functioning might explain hallucinations and delusions in schizophrenia⁷⁸.

Walker and Diforio pointed out that in adults suffering from schizophrenia stress-induced HPA dysregulation, the increased density of dopamine receptors and the increased emission of dopamine are all typical phenomena^{2, 3}. At the same time, *Read* and colleagues⁴ argue that the dysregulation of dopamine system typical of schizophrenia have been documented in abused children also.

Taken all together, it looks like, the dysregulation of HPA axis and cortisol secretion in early years can become permanent for adulthood and it may contribute to the increased vulnerability to certain mental disorders^{9, 39}.

Conclusions

It is very likely that a pathway may exist between environmental adversities and psychotic symptoms that lead through hormonal and neural and consequently neuro-cognitive changes, even though a lot more longitudinal studies and studies of clinical

samples are needed. Finally, two important questions must be addressed that often come to mind when discussing traumatic life events of people with schizophrenia spectrum.

The first question is the credibility of patients' reports about their traumatic events. It has been documented repeatedly, that reports of psychiatric patients about the abuse they had suffered are reliable^{28,80}, stable in time and independent of psychotic symptom severity⁸¹ and they usually under-report and not over-report abusive experiences⁸².

The second question is the relevance of traumatic life events in relation to the psychiatric treatment. As it has been discussed above, the course of the disease seems to be heavily affected by traumatic experiences of the patients. At the same time, trauma history may determine how much patients trust their therapists and according to *Lysaker* and colleagues'⁸³ study there is a difference between abused and non-abused patients even after psychotic symptom severity was controlled for, although therapists did not notice it at all.

It would be too long to discuss effectiveness of different types of psychotherapy in patients with schizophrenia and trauma history in this paper. However, there seems to be a consensus that not all patients need and want psychotherapy but exploring and understanding the relationship between life events and symptoms previously hard to understand may have a therapeutic effect in itself³⁵.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr. Szabolcs Kéri for his valuable opinion on this manuscript. The authors are also grateful to their colleagues Gyöngyi Ajtay, Viktor Boross, Kinga Fodor, Sarolta Komlósi and Veronika Mészáros for their thoughtful and inspiring comments.

Financial support: The authors received no financial support to prepare this work.

The work should be attributed to: Semmelweis University, Department of Clinical Psychology.

REFERENCES

- Honig A, Romme MA, Ensink BJ, Escher SD, Pennings MH, deVries MW. Auditory hallucinations: comparison between patients and non-patients. *J Nerv Ment Dis* 1998;10:646-51.
- Walker E, Diforio D. Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 1997;104:4:667-85.
- Gáti Á, Tényi T, Trixler M. A gyermekkori pszichotraumák szerepe a pszichózisok kialakulásában. *Psychiat Hung* 2004;19(6):497-506.
- Read J, Perry B, Moskowitz A, Conolly J. The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a Traumagenic Neurodevelopmental model. *Psychiatry* 2001;64:319-45.
- Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophr Bull* 2007;33:3-10.
- Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, McGorry PD. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2008;34:568-79.
- Sideli L, Mule A, La Barbera A, Murray RM. Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia? *Psychiatry Investig* 2012;9:87-99.
- American Psychiatric Association DSM-IV Text Revision, 2000. Magyar fordítás: Budapest: Animula Egyesület; 2001.
- Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000;38:319-45.
- Lysaker PH, LaRocco VA. The prevalence and correlates of trauma-related symptoms in schizophrenia spectrum disorder. *Compr Psychiat* 2008;49:330-4.
- Morrison AP, Frame L, Larkin W. Relationship between trauma and psychosis: A review and integration. *Br J Clin Psychol* 2003;42:331-53.
- Kilcommons, AM, Morrison AP, Knight A, Lobban, F. Psychotic experiences in people who have been sexually assaulted. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:602-11.
- Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry* 2006;188:527-33.
- Shevlin M, Dorahy M, Adamson G. Childhood traumas and hallucinations. An analysis of the national comorbidity survey. *Psychiat Res* 2007;41(3-4):222-8.
- Bebbington P, Jonas S, Kuipers E, King M, Cooper C, Brugha T, et al. Childhood sexual abuse and psychosis: data from a cross-sectional national psychiatric survey in England. *Br J Psychiatry* 2011;199:29-37.
- Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Casp A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiat* 2011;168:65-72.
- Houston JE, Murphy J, Shevlin M, Adamson G. Cannabis use and psychosis: Re-visiting the role of childhood trauma. *Psychol Med* 2011;41(11):2339-2348.
- Campbell MLC, Morrison AP. The relationship between bullying, psychotic-like experiences and appraisals in 14-16-year olds. *Behav Res Ther* 2007;45:1579-91.
- Shevlin M, Houston JE, Dorahy MJ, Adamson G. Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the National Comorbidity Survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 2008;(34)1:193-9.

20. Fisher HL, Jones PB, Fearon P, Craig TK, Dazzan P, Morgan K, et al. The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychol Med* 2010; 40:1967-78.
21. Lataster VJ, Myin-Germeys I, Lieb R, Wittchen H-U, van Os J. Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:388-99.
22. Cutajar MC, Mullen PE, Ogloff JR, Thomas SD, Wells DL, Spataro J. Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child Abuse Negl* 2010;34:813-822.
23. Galletly C, Van Hooff M, McFarlane A. Psychotic symptoms in young adults exposed to trauma - a 20 year follow-up study. *Schizophr Res* 2011;127:76-82.
24. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Casp A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatr* 2011;168:65-72.
25. Goff D, Brotman A, Kindlon D, Waites M, Amico E. Self-reports of child abuse in chronically psychotic patients. *Psychiatry Res* 1991;37:73-80.
26. Ross CA, Anderson G, Clark P. Childhood abuse and the positive symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:489-91.
27. Lysaker P, Meyer P, Evans J, Clemets C, Marks K. Childhood sexual trauma and psychosocial functioning in adults with schizophrenia. *Psych Serv* 2001;52:1485-8.
28. Read J, Agar K, Argyle N, Aderhold V. Sexual and physical assault during childhood and adulthood as predictors of hallucination, delusion and thought disorder. *Psychol Psychother Res Pract* 2003;76:1-22.
29. Resnick SG, Bond GR, Mueser KT. Trauma and posttraumatic stress disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2003;112, 3:415-23.
30. Lysaker PH, LaRocco VA. The prevalence and correlates of trauma-related symptoms in schizophrenia spectrum disorder. *Compr Psychiatr* 2008;49:330-4.
31. Vogel M, Meier J, Grönke S, Waage M, Schneider W, Freyberger HJ, et al. Differential effects of childhood abuse and neglect: Mediation by posttraumatic distress in neurotic disorder and negative symptoms in schizophrenia? *Psychiatry Res* 2011;189:121-7.
32. Kingdon D, Turkington D. *Cognitive therapy for schizophrenia*. New York: Guilford Press; 2004.
33. Bogár K, Perczel Forintos D. Traumatisikus életesemények és a pszichotikus állapot összefüggése. Pilot study. *Psychiatr Hung* 2007;22(4):300-10.
34. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M, Varese F. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 The Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 2012;38(4):734-40.
35. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:38-45.
36. Saha S, Varghese D, Slade T, Degenhardt L, Mills K, McGrath J, et al. The association between trauma and delusional-like experiences. *Psychiatry Res* 2011;189:259-64.
37. Thompson JL, Kelly M, Kimhy D, Harkavy-Friedman JM, Khan S, Messinger JW et al. Childhood trauma and prodromal symptoms among individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2009;108:176-81.
38. Bryer J, Nelson B, Miller J, Krol P. Childhood sexual and physical abuse as factors in psychiatric illness. *Am J Psychiatr* 1987;44:1426-30.
39. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:330-50.
40. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R, van Os J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:28-35.
41. Fan X, Henderson DC, Nguyen DD, Cather C, Freudenreich OA, Evins AE, et al. Posttraumatic stress disorder, cognitive function and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;159:140-6.
42. Read J, Agar K, Barker-Collo S, Davies E, Moskowitz A. Assessing suicidality in adults: integrating childhood trauma as a major risk factor. *Prof Psychol Res Pr* 2001;32:367-72.
43. Lu W, Mueser KT, Shami A, Siglag M, Petrides G, Schoepp E, et al. Post-traumatic reactions to psychosis in people with multiple psychotic episodes. *Schizophr Res* 2011;127:66-75.
44. Mueser KT, Lu W, Rosenberg SD, Wolfe R. The trauma of psychosis: Posttraumatic stress disorder and recent onset psychosis. *Schizophr Res* 2010;116:217-27.
45. Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, Wells DL, Moss SA. Impact of child sexual abuse on mental health: Prospective study in males and females. *Br J Psychiatry* 2004;184:416-21.
46. Bebbington PE, Bhugra D, Brugha T, Singleton M, Farrell M, Jenkins R, et al. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: Evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry* 2004;185:220-6.
47. Friedman S, Smith L, Fogel D, Paradis C, Ramaswamy D, Ackerman R et al. The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *Anxiety Dis* 2002;16:259-72.
48. Nagy J. Életesemények vizsgálata Magyarországon. *LAM* 2004;14(10):690-2.
49. Schäfer I, Fisher HL, Aderhold V, Huber B, Hoffman-Langer L, Golks D. Dissociative symptoms in patients with schizophrenia: relationships with childhood trauma and psychotic symptoms. *Compr Psychiatr* 2011;5(4):364-71.
50. Kilcommons AM, Morrison AP. Relationship between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:351-9.
51. Vogel M, Spitzer C, Kuwert P, Möller B, Freyberger HJ, Grabe HJ. Association of childhood neglect with adult dissociation in schizophrenic inpatients. *Psychopathology* 2009;42(2):124-30.
52. Subica AM, Claypoole KH, Wylie AM. PTSD's mediation of the relationships between trauma, depression, substance abuse, mental health, and physical health individuals with severe mental illness: Evaluating a comprehensive model. *Schizophr Res* 2011;136(1-3):104-9.
53. Ehaj J, Frueh C, Gold P, Gold S, Hamner M. Clinical presentation of posttraumatic stress disorder across trauma populations. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:708-13.
54. Ehaj J, Frueh C, Gold P, Hamner M, Gold S. Posttraumatic stress, depression and dissociation as predictors of MMPI 2 scale 8 scores in combat veterans with PTSD. *J Trauma Dissociation* 2003;4:51-64.
55. Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: New evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007;54:97-112.
56. Lodge D, Grace AA. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends in Pharmacol Sci* 2011;32(9):507-13.
57. Grace AA. Dopamine system dysregulation by the hip-

- pocampus: Implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012;62:1342-48.
58. *Hemsley DR*. A simple (or simplistic?) cognitive model for schizophrenia. *Behav Res Ther* 1993;31:633-45.
 59. *Rizzo L, Danion, JM, Van der Linden M, Grange D, Rohmer JG*. Impairment of memory for spatial context in schizophrenia. *Neuropsychology* 1996;10:376-81.
 60. *Gold JM, Randolph, C, Carpenter, CJ, Goldberg, TE, Weinberger, DR*. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1992;101:487-94.
 61. *Waters FA, Maybery MT, Badcock JC, Michie PT*. Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68:119-25.
 62. *Mellet E, Houdé O, Brazo P, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N, Dollfus S*. When a schizophrenic deficit becomes a reasoning advantage. *Schizophr Res* 2006;84:359-64.
 63. *Bazin N, Perruchet P, Hardy-Bayle M-C, Feline A*. Context-dependent information processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;45:93-101.
 64. *Stratta P, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Rossi A*. Processing of context information in schizophrenia: relation to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophr Res* 2000;44:57-67.
 65. *Brown RG, Scott LC, Bench CJ, Dolan RJ*. Cognitive function in depression: its relationship to the presence and the severity of intellectual decline. *Psychol Med* 1994;24:829-47.
 66. *Egeland J, Sundet K, Rund BR, Absjornsen A, Hugdahl K, Landro NI, et al*. Sensitivity and specificity of memory dysfunction in schizophrenia: a comparison with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:79-93.
 67. *Veiel HO*. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:587-603.
 68. *Holmes EA, Steel C*. Schizotypy: A vulnerability factor for traumatic intrusions. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:28-34.
 69. *Steel C, Mahmood M, Holmes, EA*. Positive schizotypy and trait dissociation: a vulnerability factor for post-traumatic stress. *Br J Clin Psychol* 2008;47:245-9.
 70. *Kéri Sz*. Skizofrénia a kognitív deficit tükrében. Budapest: Gondolat Kiadó; 2008.
 71. *Weiss AP, Goff D, Schachter D, Ditman T, Freudenreich O, Henderson D, et al*. Fronto-hippocampal function during temporal context monitoring in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60(11):1268-77.
 72. *Aas M, Navari S, Gibbs A, Mondelli V, Fisher HL, Morgan C, et al*. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res* 2012;137:73-9.
 73. *Hoy K, Barrett S, Shannon C, Campbell C, Watson D, Rushe T, et al*. Childhood trauma and hippocampal and amygdalar volumes in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38(6):1162-9.
 74. *Achim AM, Lepage M*. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
 75. *Tarullo AR, Gunnar MR*. Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm Behav* 2006;50:632-9.
 76. *LaPrairie JL, Heim CM, Nemeroff CB*. The neuroendocrine effects of early life trauma. In: *Lanius RA, Vermetten E, Pain C* (eds). The impact of early life trauma on health and disease. The hidden epidemic. Cambridge University Press; 2010. p. 157-76.
 77. *Kapur S*. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiat* 2003;160:13-23.
 78. *Lodge D, Grace AA*. Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:207-13.
 79. *Heim C, Newport D, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al*. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *J Am Med Assoc* 2000;284:592-7.
 80. *Dill D, Chu J, Grob M, Eisen S*. The reliability of abuse history reports. *Compr Psychiat* 1991;32:166-9.
 81. *Fisher HL, Craig TK, Fearon P, Morgan K, Dazzan P, Lappin J, et al*. Reliability and comparability of psychosis patients' retrospective reports of childhood abuse. *Schizophr Bull* 2011;37:546-53.
 82. *Briere J, Zaidi L*. Sexual abuse histories and sequelae in female psychiatric emergency room patients. *Am J Psychiat* 1989;146:1602-6.
 83. *Lysaker PH, Davis L, Outcalt SD, Gelkopf M, Roe D*. Therapeutic alliance in cognitive behavior therapy for schizophrenia: association with history of sexual assault. *Cogn Res Ther* 2011;35:456-62.

COMPLEX APPROACHES TO STUDY COMPLEX TRAIT GENETICS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Bernadette KÁLMÁN

Center for Research and Education, Markusovszky University Hospital, Szombathely

KOMPLEX MEGKÖZELÍTÉSEK A SCLEROSIS MULTIPLEX ÖSSZETETT GENETIKAI JELLEGÉNEK TANULMÁNYOZÁSÁHOZ

Kálmán B, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2014;67(9–10):309–321.



Multiple sclerosis (MS) is a complex trait disorder defined by several genes and their interactions with environmental factors. A comprehensive exploration of the susceptibility variants had not been feasible until recently when new developments in biotechnology and bioinformatics made possible sequencing of the whole human genome, cataloguing of nucleotide variants and alignments of these variants in haplotypes.

Earlier observations from epidemiological, candidate gene and linkage studies provided ample evidence to support a complex genetic determination of MS. New biotechnology and bioinformatics resources have been recently applied to further successful explorations of the disease. These efforts were paralleled by more careful and reliable ascertainment of disease phenotypes, collaborations among specialized centers to generate sufficient sample size and involvement of clinician-scientists capable of working both on the clinical and scientific study sides. Data obtained from the whole genome association studies (GWAS) elevated our understanding of MS genetics to a new level by identifying an extensive list of genetic determinants. Pathway analyses of MS-associated variants provided evidence to support the immune etiology of the disease. Future research will likely explore how environmental factors interact with the genome, and contribute to the abnormal immune activation and inflammation.

This review summarizes the outcomes of MS genetic explorations including those of recent GWAS, and highlights practical consequences of genetic and genomic studies by pointing out as to how the derived data facilitate further elucidation of MS pathogenesis. A better understanding of disease processes is necessary for future advancements in therapeutics and the development of disease prevention strategies.

Keywords: complex trait, single nucleotide polymorphism, haplotype, genome wide association study, pathway analyses

A sclerosis multiplex (SM) komplex genetikai betegség, melyet több gén határoz meg környezeti faktorokkal történő kölcsönhatásban. A hajlamosító variánsok átfogó feltárására csak nemrégén kerülhetett sor, amikor az új biotechnológiai és bioinformatikai fejlődés eredményeként lehetővé vált a teljes humán genom szekvenciájának meghatározása, a polimorf variánsok katalogizálása és a variánsok haplotípusokba való sorolása.

Korábbi epidemiológiai, jelölt gén és kapcsoltsági tanulmányok alátámasztották az SM komplex genetikai meghatározottságát. Az új biotechnológiai és bioinformatikai eszközök kiaknázása az SM további sikeres feltárásához vezetett. Ezeket az erőfeszítéseket kiegészítette a betegség fenotípusának megbízható meghatározása, a specializált SM-központok közötti kollaborációk kialakítása a megfelelő mintaszám elérése érdekében és olyan alapkutató-klinikusok bevonása a tanulmányokba, akik képesek klinikai és alaptudományi feladatokat is ellátni. A teljes genom asszociációs tanulmányokból nyert adatok az SM megértését új szintre emelték a genetikai determinánsok átfogó azonosításával. A betegséggel asszociálódó variációk biológiai összefüggéseinek elemzéséből meggyőző bizonyítékot nyertünk az SM immuneredetét illetően. A közeljövőben valószínűleg olyan megközelítések vezethetnek az SM további megértéséhez, melyek feltárják, hogy a környezeti faktorok milyen módon állnak kölcsönhatásban a genommal és eredményeznek abnormális immunaktivációt, valamint gyulladást.

Ez az áttekintés összegzi az SM genetikai tanulmányok, köztük a teljes genom asszociációs tanulmányok eredményeit, és kiemeli a genetikai/genomikai tanulmányok gyakorlati jelentőségét abban, milyen módon segíthetik ezen adatok az SM kialakulásának jobb megértését. A betegség kórfolyamatának jobb megértése a terápiás megközelítések jövőbeli fejlődésének és új megelőző stratégiák kialakításának kulcsa lehet.

Kulcsszavak: komplex trait, nukleotida-pontpolimorfizmus, haplotípus, teljes genom asszociációs tanulmány, biológiai kórfolyamat elemzése

Correspondence (levelezési cím): Prof. Dr. med. Bernadette KÁLMÁN, PhD, DSc, PTK, ETK, Markusovszky University Hospital; H-9700 Szombathely, Markusovszky Str. 5. E-mail: Kalman.bernadett@markusovszky.hu

Érkezett: 2013. június 11. Elfogadva: 2013. augusztus 22.

www.elimed.hu

Multiple sclerosis (MS) is characterized by inflammation, demyelination and neurodegeneration of the central nervous system (CNS). The onset of the disease is typically in young adulthood, but may occur at any age from small childhood to late adulthood¹. Presenting symptoms of motor, visual, sensory, coordination, autonomous and cognitive impairments may occur alone or in combination. The diagnosis is established today based on the McDonald's criteria and its updated versions^{2,3}, all with the core requirement to demonstrate dissemination of pathology in time and space. About 85% of MS patients have relapsing-remitting course during the early phase the disease, while the remaining 15% of patients have progressive course with or without superimposed relapses from disease onset. These two latter forms are referred to as progressive-relapsing and primary progressive MS, respectively. Most patients with relapsing-remitting disease onset will later develop secondary progressive course. The older the age of relapsing-remitting disease onset, the higher the probability and the shorter the latency of conversion to secondary progressive disease^{1,4}.

Magnetic resonance (MR) imaging not only made feasible to establish the diagnosis earlier and with higher degrees of certainty, but also facilitated gaining much insight into the disease pathogenesis. MS is considered today a disease of the whole CNS, with extensive microscopic pathology present not only within but also outside of plaques, in the so called "normal appearing" white and gray matter⁵. This microscopic pathology includes small foci of inflammation, demyelination, astrogliosis, microglial activation and neuroaxonal degeneration along with complex molecular alterations, and gives signal alterations when using specific MR sequences⁶. These microscopic lesions are the precursors of future macroscopic lesions. Plaques, that had been considered the pathological hallmarks of MS, represent the most severely affected regions of inflammatory demyelination, neurodegeneration and reactive gliosis. Most plaques are visible by the naked eye in brain sections and visualized by conventional MR sequences in clinical routine. As a plaque evolves, its appearances change from inflammatory demyelination and tissue loss to a severe non-inflammatory but rather degenerative and astrogliotic (sclerotic) lesion. Because of the progressive loss of white and gray matter regions secondary to inflammation and demyelination in the CNS, tissue atrophy accumulates in the brain and spinal cord from the earliest stages of MS^{5,6}. Brain atrophy and lesion load strongly predict long term clinical disability⁷.

There has been a debate as to whether there is an inter-individual heterogeneity (but intra-individual homogeneity) of pathology or the heterogeneity evolves over time during progressive lesion development^{8,9}. Investigators representing the former view suggest that acute demyelinating lesions of MS may be grouped into four subclasses each consistent in individual patients. These four subgroups include lesions with 1) mononuclear inflammation, 2) mononuclear inflammation and immunoglobulin plus complement deposition, 3) dying back oligodendrocytopathy and apoptosis, and 4) other forms of oligodendrocytopathy and necrosis⁸. Investigators representing the second view argue that the earliest histological lesion involves oligodendrocyte apoptosis and microglial activation in still myelinated tissue with sparse mononuclear infiltration⁹. Based on this observation, demyelination is preceded by oligodendrocyte injury of unknown etiology, and the infiltration by blood-borne mononuclear cells may be secondary to the evolving CNS pathology.

Oligodendrocyte and neuronal apoptosis as well as the neurodegenerative changes, however, have been interpreted in most studies as lesions developing secondary to inflammation, and may involve oxidative damage to mitochondrial macromolecules leading to mitochondrial mechanisms of tissue loss^{10,11}.

While recent development in *in vivo* and *in vitro* imaging technologies facilitated to gain much insight into the temporal evolution and molecular characteristics of MS lesions, the causes of immune activation and inflammation are not well understood. Based on the abnormalities observed in the peripheral immune system, MS has been considered an autoimmune disease. The main immune effectors of lesion development appear to be CD4+ T helper (TH) subpopulations, specifically the TH-17 and TH-1 cells with distinct pro-inflammatory cytokine profiles (interleukine[IL]-17 and IL2, interferon-gamma, respectively)¹². In contrast, TH-2 cells with IL-4 and IL-10 cytokine profiles may exert protective regulatory effects. Monocytes, macrophages, dendritic cells and B lymphocytes present various antigens and contribute to the differentiation and activation of TH-17/TH-1 cells¹³. Immunoglobulins specific for myelin, axonal and neuronal molecular components also may contribute to the development of subtypes of lesions^{8,14}. While the disease-relevant antigenic determinants remain to be determined, a deficiency in the regulatory CD4+, CD25+, Foxp3+ Treg cells in the peripheral circulation as well as in the brain seems to play important roles in the abnormal immune

response¹⁵. Besides abnormalities in the adaptive immune system (e.g. antigen specific CD4+ T cells), functional deficiencies in the innate immune system (e.g. natural killer cells) have also been noted¹⁶. Evidence suggests the involvements of several environmental factors (early microbial exposures, vitamin D, UV, smoking, etc...) in the pathogenesis of MS, which likely act through interactions with the immune system and contribute to the abnormal activation of T cells¹⁷. Nevertheless, the exact role and temporal sequence of host-environment interactions in MS have not been sufficiently clarified to unequivocally explain the etiology of the disease.

With the advancement in molecular technologies and the successful exploration of the human genome the hope arose that gaining deeper insights into the characteristics of the genome, transcriptome and epigenome of MS patients will clarify ambiguities concerning the etiology of the disease and facilitate our understanding of its pathogenesis. This survey of genetic and genomic literature, therefore, aims to summarize as to what we have learnt from studying the genome and its products to better explain the pathogenesis of MS and to identify new treatment targets.

Genetic and genomic studies in multiple sclerosis

EPIDEMIOLOGY

Epidemiological studies investigate occurrence (prevalence and incidence), geographic and ethnic distribution, familial recurrence and environmental determinants of a disease, and explore interactions among host and environmental factors. Extensive epidemiological studies have been conducted for over a century in MS, and provided ample evidence to support its genetic etiology, but with significant environmental involvement. The genetic determination of the disease is supported by several observations. First, there are ethnic differences in the occurrence of the disease even among populations living next to each other in the same environment^{18–21}. Second, the risk for monozygotic twin-pairs is 300-times, and for first degree relatives of MS patients is 20-40-times higher than for someone in the general population^{22–24}. With the decrease of relatedness, the risk for MS is also decreasing. Third, half-sib studies, conjugal pairs and adoption studies confirm that this increased risk exists only for biological relatives^{25–27}. Fourth, the inheritance of MS is not compatible with mendelian (autosomal

dominant, recessive or X-linked) or mitochondrial transmission patterns. MS is a complex trait defined by interactions among several genes and environmental factors^{11,28}.

CASE-CONTROL CANDIDATE GENE ASSOCIATION STUDIES

Since the early 1970-ies, case-control association studies have been conducted in increasing numbers, as improving methods for defining polymorphic alleles at the protein, RNA and DNA levels revealed more and more variants in candidate genes of inflammation and demyelination¹¹. These hypothesis-driven association studies selected candidate genes based on the autoimmune hypothesis of inflammatory demyelination in MS, and statistically tested the allele frequency differences within these candidate genes in populations of sporadic cases (patients) and controls, matched for age, gender and ethnicity. Similar to most autoimmune diseases, the involvement of the Human Leukocyte Antigen (HLA) locus in MS is now unambiguously established^{11,29}. Due to a strong linkage disequilibrium in this region, however, it has been difficult to sort out which allele of the HLA-DRB5*0101-HLA-DRB1*1501-HLA-DQA1*0102-HLA-DQB1*0602 MS-associated extended haplotype has the primary role in the disease^{30,31}. This extended haplotype confers a relative risk of ≈ 3 in individuals of Northern-European descent (meaning that carriers of the haplotype have a 3X risk for MS compared to non-carriers), but other DRB1 alleles also play important roles in Northern-Europeans and in other ethnic groups as well³¹. At the individual level, epistatic interactions occur among DRB1 susceptibility and resistance allele combinations and contribute to a fine tuning of the overall risk for the disease³¹. Alleles of non-DRB1 HLA genes (e.g. HLA A3 predisposing and HLA A2 protective alleles) also may modify susceptibility to the disease^{32–35}. Thus, both HLA allelic (e.g. alleles of the DRB1 gene) and locus (e.g. HLA A locus or HLA DR locus) heterogeneity seem to play roles in defining MS susceptibility. Hypothesis driven, case-control studies also tested allele frequency differences in non-HLA candidate genes involved in immune response and demyelination/remyelination, but revealed less unambiguous associations due to the small effects of these genes, heterogeneity of the disease and often insufficient sample sizes¹¹.

LINKAGE ANALYSES

The method of linkage became very successful in identifying disease loci with subsequent cloning of

disease-relevant genes in mendelian disorders (caused by highly pathogenic mutation[s] in single genes) from the early 1990-ies. Because of the strong effect of such a mutation, analyzing one or a few large families with multiple affected members usually was sufficient in mendelian disorders. In contrast, the polymorphic genetic variants (not pathogenic mutations) that define complex trait disorders exert small effects, and therefore, several hundreds of families are needed for a linkage study to have statistical outcome. Generally in linkage studies, polymorphic microsatellite markers are genotyped in multiple affected and unaffected individuals in families with more than one patient, and the segregation of microsatellite alleles with the disease trait is determined. Microsatellites are short, 2-6 base pairs sequence repeats. The numbers of these repeats result in length variations and define the microsatellite alleles, which are inherited. The first genome-wide linkage analyses using microsatellite markers in MS were published in 1996³⁶⁻³⁸. These studies identified several loci, each with moderate lod scores, suggesting potential relevance to the disease, and those which were identified in more than one study, particularly attracted attention for follow up. Since then, numerous linkage analyses, with varying degrees of coverage and in families of varying ethnicity, have been carried out²⁹. However, this approach revealed that linkage is not the ideal tool to study complex disorders (as opposed to mendelian disorders), due to the weak signals of genes and the genetic heterogeneity among families in complex traits. The numbers of available families were also relatively low suggesting that the weak results were in part related to the lack of power. In addition, the identified susceptibility loci were very large encompassing millions of base pairs often coding for hundreds of genes in the identified chromosomal regions, and linkage as a method was unsuitable for further narrowing down these large susceptibility loci. Nevertheless, linkage data have confirmed the involvement of the HLA Class II region on chromosome 6p21.3 in MS, even though the lod score has not reached the level of formal statistical significance of 3 that is conventionally considered the lowest threshold suggesting linkage (at least in mendelian disorders). All other "loci of interest" had lod scores between 1 and 2 (or below). Linkage as a hypothesis free approach confirmed that multiple loci play a role, MS is a polygenic disease, and the HLA Class II region may have the strongest influence on disease susceptibility. Based on the analyses of HLA allele sharing by descent in sib pairs, the HLA region was estimated to define 20-60% of genetic susceptibility in MS^{29, 34, 39}.

Conclusions of the microsatellite-based linkage analyses were further confirmed in a single nucleotide polymorphisms (SNP) – based linkage study that used 4500 SNP markers in 750 multiplex MS families and showed a peak lod score of 11.7 in the HLA region (SNPs are sequence variations at certain positions as opposed to the length polymorphism of microsatellite repeats; see more specific definition of SNPs below)⁴⁰. However, even in this highly powered SNP-based linkage study, no other locus showed lod score with genome-wide significance. Linkage as a method had clearly reached its limits in MS, and it was necessary to turn to new methods based on information from the Human Genome Project.

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS GENOTYPING AND LINKAGE DISEQUILIBRIUM ANALYSES

Recent explorations of the human genome included not only full sequence determinations, but also systematically collected information on genetic variations by the SNP Consortium Allele Frequency Project and the HapMap Project^{41, 42}. The SNP and Hapmap databases are publically available (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> and <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>). We have learnt from data of the Human Genome Project (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>) and the SNP and Hapmap studies that the human genome is composed of 3.2 billion base pairs, and comparing the genomic sequences of any two today living individuals, 99.9% similarity may be observed. The 0.1% differences come from genetic variations, the most frequent of them being the single nucleotide polymorphisms (SNPs). As the name suggests, alleles of SNPs are defined by single nucleotide variations at a given position (at such position, pyrimidine-pyrimidine i.e. cytosine/thymine, or purine-purine i.e. adenine/guanine alternate alleles may be detected; or pyrimidine/purine alleles i.e. cytosine/adenine, cytosine/guanine, thymine/adenine, thymine/guanine alternates may also be present). These genetic variations determine phenotypic differences and susceptibility to common diseases in the population. The distribution of SNPs is not even in the genome. Nevertheless, roughly one SNP may be expected for every 1000 nucleotides⁴³⁻⁴⁵.

SNP alleles align in haplotypes that are chromosomal blocks within which recombinations do not occur during meiosis. An offspring carries one copy of each chromosome from his/her mother and father. During meiosis, multiple recombinations or crossing over exchanges occur between the homologous maternal and paternal chromosomes. These

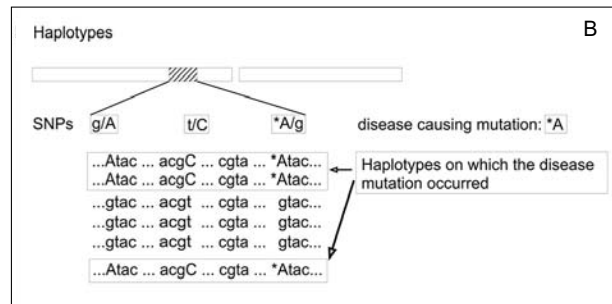
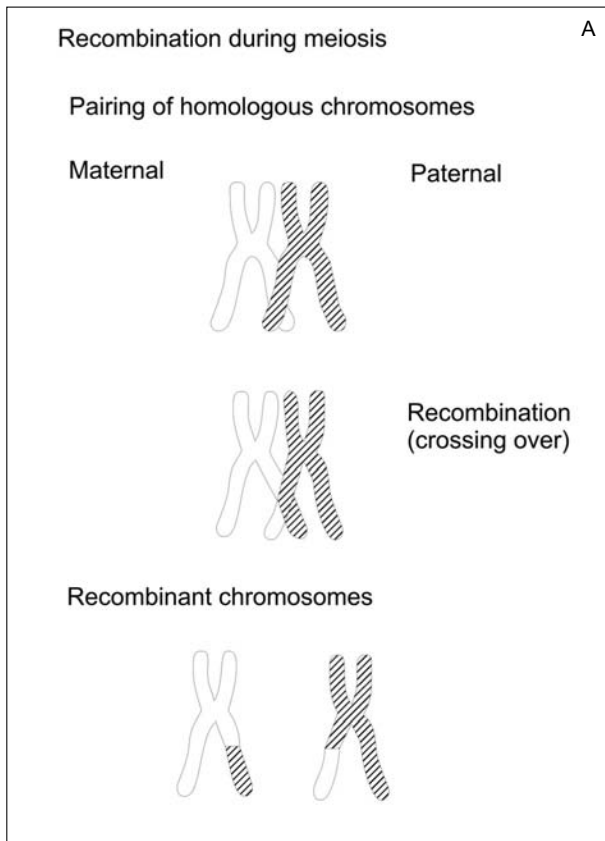


Figure 1. SNP haplotypes and disease-relevant variants. **A.** Recombination during meiosis. During meiosis, recombinations occur between homologous maternal and paternal chromosomes and result in recombinant chromosomes in the offspring. **B.** Haplotypes. SNP haplotypes are defined by certain alleles of SNPs which are in LD with each other. These allele combinations or haplotypes tend to be inherited together in the population, because recombinations do not occur within the haplotypes. Disease causing mutations develop within haplotypes or chromosomal blocks, making it possible to identify first the disease associated haplotypes followed by the identification of the disease relevant variant within that haplotype

exchanges result in mosaics of maternally and paternally derived chromosomal blocks in the offspring's chromosomes (**Figure 1A**). SNP alleles are in linkage disequilibrium (LD) with each other within particular chromosomal blocks, and these chromosomal blocks, also called haplotypes, tend to be inherited together from parents to offspring through generations in the population. The size distribution of haplotype blocks is related to the population/meiotic history and thus, characteristic of each ethnic group. Older populations (e.g. African Yorubans) are characterized by shorter haplotype blocks than younger populations (e.g. Asians and Europeans). The longer the population history, the more meiosis and more recombinations occurred through subsequent generations, which resulted in shorter haplotype blocks in the chromosomes of the today representatives of that population⁴¹.

Haplotypes, defined by specific allelic combinations in a population may facilitate performing research studies. When a disease-causing mutation arises, it does so within a haplotype (**Figure 1B**). Defining first the haplotype that is associated with a disease may subsequently help to narrow down and identify the specific disease-causing mutation or SNP variant within that haplotype. Since the

marker allele is in LD with the disease allele, this method is often referred to as LD mapping. LD mapping has been extensively used for exploring genetic susceptibility in complex trait disorders.

Our three-stage study focused on the 17q11 chromosomal region in MS exemplifies how this strategy works. We selected the 17q11 region because 1) A meta-analysis of three genome scans revealed the highest nonparametric linkage score (NPL=2.58) at 17q11⁴⁶ and two case-control studies suggested involvement of this region in MS^{47, 48}; 2) This chromosomal region encodes two clusters of β -chemokine ligands (or CC chemokine ligands - CCLs) within a 1.85 MB chromosomal segment of 17q11; CCLs have been implicated in the pathogenesis of MS as well as in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE, an induced inflammatory demyelinating model of MS)⁴⁹; and 3) EAE studies showed that mouse and rat chromosomal regions syntenic to the human 17q11 confer susceptibility to EAE (just like 17q11, the syntenic mouse and rat chromosomal regions also encode CCL gene clusters)^{50, 51}.

In the first phase of this three-parts study, we genotyped 32 SNPs within 17q11, in 1085 individuals of 257 MS families⁵². The results suggested

SNP alleles and haplotypes within the CCL2, CCL11-CCL8-CCL13, CCL3 and CCL15 genes likely relevant to MS. In the second phase, we genotyped 232 SNP markers in the same region in a new set of 1369 individuals in 361 MS families. This second study confirmed and refined the previously suggested associations⁵³. In the third phase, we selected from the MS-associated haplotypes one within the CCL3 gene, and sequenced this haplotype along with its flanking regions to reveal which polymorphisms (SNP allele) have the strongest association with MS and likely be the disease-relevant variant within that haplotype. Sequencing revealed several new SNPs within this CCL3 haplotype, which we genotyped in an independent set of MS cases and controls, and thus defined which variant within this haplotype showed the strongest association with the disease⁵⁴. This three-stage study based on LD analyses first identified MS-associated SNP variants and haplotypes within specific genes at 17q11, which were then confirmed and refined in the second study. We postulated that these marker variants were in LD with specific disease-relevant variants. Therefore, in the third study we defined the SNPs that showed the strongest association within one of the MS-associated haplotypes (in the CCL3 gene), which likely have direct relevance to the disease. This study shows how we may get sequentially closer from a large (1.8 millions of base-pairs) chromosomal susceptibility region (17q.11) to a few hundred-base-pair size haplotype and then to single disease-relevant genetic variants by relying on LD.

GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES

Similar to the above outlined 17q11 analyses, genome-wide association studies (GWAS) studies also rely on LD between a study-marker and a disease-relevant variant to define susceptibility in a complex trait, but instead of characterizing a selected region, the entire genome is scanned to reveal the genetic architecture of a disease. Typically from $3\text{-}6 \times 10^5$ to a few millions of markers are tested in large patient (case) and control populations to identify allele frequency differences suggesting associations with the disease. This association-based approach is far more powerful to reveal disease variants with small effects than the method of linkage. However, some key requirements need to be satisfied in order to yield a successful outcome in genome-wide association analyses: 1) Genome-wide significance cannot be reached if the sample size is inadequate and the signal of the disease gene is small. To minimize the risk of false negative

observations (Type I error), inclusion of large numbers (typically several thousands) of study subjects may be necessary which may only be available through collaborations within consortia; 2) Because of the ethnic-specific nature of SNP frequency distributions, matching ethnically the control and the patient populations is a key requirement to avoid population stratification and false positive observations (Type II error); 3) Due to the large numbers of markers, corrections for multiple testing are necessary. However, using overly stringent corrections, a genome-wide significance may get lost (Type I error). Therefore, proper selection of methods to correct for multiple testing and taking LD between markers into consideration (acknowledging that associations with the markers within a haplotype are not independent) are necessary^{55, 56}.

The first highly powered MS GWAS study with dense coverage of the entire genome was published in 2007⁵⁷. This study used DNA microarray technology to test almost 335,000 SNP markers in over 12,000 total subjects in MS trio families and case-control cohorts in the initial and replication study parts. The results showed that two SNPs within the interleukin-2 receptor alpha gene (IL2RA) ($P=2.96 \times 10^{-8}$), a nonsynonymous SNP in the interleukin-7 receptor alpha gene (IL7RA) ($P=2.94 \times 10^{-7}$) and multiple SNPs in the HLA-DRA locus ($P=8.94 \times 10^{-81}$) were associated with MS. Numerous studies accompanied or followed this GWAS to confirm and refine the involvement of the IL2RA and the IL7RA variants in MS susceptibility, and to sort out their biological significance⁵⁸⁻⁶³. It was shown that the MS-associated SNP variant in the IL7RA gene regulates alternative splicing by augmenting the exonic silencer of exon 6. Skipping of (splicing out) exon 6 increases the soluble and decreases the membrane-bound isoform of the receptor, which impacts on T and B cell development and differentiation⁵⁹. A similar influence of the MS-associated IL2RA variant on the soluble vs. membrane-bound forms was also suggested⁵⁶. A SNP variant in the CD58 gene, encoding the LFA-3 costimulatory molecule, was negatively associated with MS (Odd ratio or OR=0.82), suggesting that this allele exerts protective effect⁶⁴. The protective allele was shown to increase CD58 expression, which upon engagement with its CD2 receptor, up-regulates the expression of transcription factor Foxp3. Increased Foxp3 is associated with an enhanced function of CD4⁺CD25^{high} Treg cells that, as indicated above, are defective in MS patients⁶⁴.

In addition to these well characterized MS-associated non-HLA genes, further non-HLA MS-susceptibility variants were revealed by analyses of

data from focused or comprehensive SNP genotyping^{60, 64–69}.

As of today, 7 independent GWAS studies have been reported in MS, but numerous studies with narrower scopes were also published^{57, 63, 68, 70–75}. The HLA and non-HLA genetic variants associated with MS in the 7 GWAS are listed in **Table 1**.²⁹ The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 [WTCCC-2]⁷⁶ reported a GWAS on 9772 cases of European descent collected by 23 groups in 15 countries. This study replicated 23 of 26 previously known MS-associated variants and identified 29 novel susceptibility variants. Within the HLA DR1 gene, this group refined the risk alleles and showed that certain HLA A alleles may provide protective effect in MS.

Meta-analyses of GWAS data can be controversial, because it mixes results from various ethnic groups, but since both cases and controls are group-wise included, it can also be extremely powerful. Two meta-analyses of MS GWAS studies refined previous discoveries and added new susceptibility markers to the previous lists^{68, 77}. They also revealed that the investigated variants altered gene expression in peripheral blood mononuclear cells and were involved in inflammatory processes suggesting their functional significance in MS^{68, 77}.

A proportion of susceptibility markers identified in MS overlaps with those found in other complex trait disorders such as rheumatoid arthritis, Crohn's disease, Type I diabetes, celiac disease, SLE and psoriasis, suggesting that these variants define an overarching autoimmune trait and are not specific for MS (reviewed in 29). Some of these autoimmune variants are located within genes of PTP22, IL23R, NRXN1, KIAA1109, EPHA7, TRIM27, TNFAIP3, TNKS, and C20orf42²⁹.

There are a few technical issues to take into consideration concerning GWAS studies. It is important to keep in mind that not all the MS-associated SNP alleles have direct relevance to the disease. As outlined above, some of these alleles may only be in LD with a disease variant. In addition, most of the GWAS studies used microarray technologies that preferentially test common SNP variants (population frequency >5%)²⁹. Therefore, evolutionarily newer, rare variants have not been systematically interrogated in MS by GWAS, and therefore, non-array-based, focused association studies, even though smaller than GWAS (such as our 17q11 scan), may reveal information missed by GWAS. The challenge is to identify methods suitable for testing not only common but also rare variants with genome-wide coverage for the refinement of cur-

rent knowledge concerning the genomic landscape in MS and other complex diseases.

PATHWAY ANALYSES

The above discussed hypothesis-free GWAS (**Table 1**) reveal that the identified variants are mainly within genes of immune response and thereby support without preconceived assumption that immune-mediated pathways play key roles in the development of MS. This finding has major significance, since the views concerning a primary immune vs. CNS etiology of MS have long been debated⁷⁸, and objective observations to unequivocally support either position had been missing.

Formal pathway analyses of the MS-associated genetic variants identified by various GWAS studies have been conducted with similar outcomes. In the study by the WTCCC-2⁷⁶, statistical analyses were performed to identify genes with similar function. First, the authors identified the nearest gene to the SNP of interest in each region of association and used the so called Gene Ontology (GO) database to test whether or not the groups of nearest genes were enriched for functional relatedness. This analysis showed significant enrichment for lymphocyte function, particularly for T cell proliferation and activation, T helper cell differentiation, and intercellular immune communication through cell surface receptors and cytokines, and signal transduction. This study, however, did not find evidence for genetic associations with clinical course, disease severity, month of birth or gender.

More recently, a protein-interaction-network-based pathway analysis (PINBPA) of data from two large MS studies (WTCCC2 and meta2.5),^{68, 76} was reported, which involved a total of 15,000 cases and 31,000 controls⁷⁵. PINBPA is even a more advanced and more powerful analytical approach than the previously used pathway analysis methods. This study assumed that even modestly associated genes may participate in biologically relevant pathways, and therefore considered all genes with $p < 0.05$ after p -values were computed from individual SNP-wise summary-level data using a special program (VEGAS) (This low threshold of significance needs to be viewed in the context of GWAS where a genome-wide significance of $p < 10^{-8}$ is typically required assuming independence among markers). After this more liberal inclusion of candidate genes, another program (the so called Manhattan visualization plot) was used to define association peaks. The distribution of nominally associated loci was largely identical in the two studies (WTCCC2 and meta2.5)^{68, 76}. The association blocks matched the

Table 1. GWAS studies and meta-analysis in MS

Study	Year	Platform (SNP passing QC)	Initial sample size	Replication sample size	Region	Gene	SNPs	p-values	OR
Nischwitz et al. ⁷³	2010	Illumina [300,000]	590 cases 825 controls	NR	10q11.21	Intergenic	rs2503875	2.00E-07	1.66
					19p13.2	ZNF433	rs3745672	1.00E-06	7.39
					9q34.2	VAV2	rs3780792	1.00E-06	1.6
Sanna et al. ⁷⁴	2010	Affymetrix [6,607,266] (imputed)	882 cases 872 controls	1,775 cases 2,005 controls	6p21.3	DGAI	rs9271366	4.00E-17	2.62
					6p21.32	HLA-DRB, HLA-DQB1	rs2040406	1.00E-20	2.05
					3q13.11	CBLB	rs9657904	2.00E-10	1.4
Jakkula et al. ⁶³	2010	Illumina [297,343]	68 cases 136 controls	4,570 cases 10,143 controls	17q21.2	STAT3	rs744166	3.00E-10	1.15
					6p21.32	HLA	rs3135338	2.00E-25	3.43
Bahlo et al. (AZN) ⁷¹	2009	Illumina [302,098]	1,618 cases 3,413 controls	2,256 cases 2,310 controls	10p15.1	IL2RA	rs2104286	7.00E-06	1.16
					20q13.12	CD40	rs6074022	1.00E-07	1.2
					16p12.1	NR	rs8049603	1.00E-06	1.19
					1p22.1	EVI5, RPL5	rs6604026	3.00E-06	1.17
					1p13.1	CD58	rs1335532	1.00E-07	1.28
De Jager et al. * (meta2.5) ⁶⁸	2009	Affymetrix & Illumina [~2.56 million] (imputed)	2,624 cases 7,220 controls	2,215 cases 2,116 control	6p21.32	HLA-DRB1	rs9271366	7.00E-184	2.78
					8q24.21	ASAP1, DDEF1	rs6984045	2.00E-06	1.59
					12q14.1	METTL1, CYP27B1	rs703842	5.00E-11	1.23
					6p21.32	HLA-DRB1	rs3135388	4.00E-225	2.75
					1p13.1	CD58	rs2300747	3.00E-10	1.3
					6p22.1	HLA-B	rs2523393	1.00E-17	1.28
					3q25.33	IL12A	rs4680534	6.00E-06	1.12
					10p15.1	IL2RA	rs2104286	9.00E-08	1.15
					12p13.31	TNFRSF1A	rs4149584	5.00E-06	1.58
					2q22.1	CXCR4	rs882300	1.00E-07	1.19
					12p13.31	TNFRSF1A	rs1800693	2.00E-11	1.2
					16p13.13	CLEC16A	rs11865121	2.00E-07	1.15
5p13.2	IL7R	rs6897932	2.00E-06	1.12					
16q24.1	IRF8	rs17445836	4.00E-09	1.25					
11q12.2	CD6	rs17824933	4.00E-09	1.18					
5p13.1	PTGER4	rs6896969	2.00E-07	1.1					
12q24.31	MPHOSPH9	rs1790100	7.00E-07	1.11					
10q22.3	ZMIZ1	rs1250540	2.00E-06	1.12					

Table 1. Continued

Study	Year	Platform (SNP passing QC)	Initial sample size	Replication sample size	Region	Gene	SNPs	p-values	OR					
Baranzini et al. ⁷²	2009	Illumina [551,642]	978 cases 883 controls	NR	13q31.3	GPC5	rs9523762	1.00E-06	1.36					
					9p22.2	SH3GL2	rs1755289	3.00E-06	1.35					
					8p23.2	CSMD1	rs1529316	2.00E-06	1.36					
					12q12	PDZRN4	rs1458175	2.00E-06	1.34					
					3q23	SLC25A36	rs908821	3.00E-06	1.37					
					4q35.1	MGC45800	rs7672826	8.00E-06	1.37					
					20p13	C20orf46	rs397020	8.00E-07	1.41					
					2p25.1	DDEF2	rs1109670	9.00E-06	1.38					
					3q24	ZIC1	rs1841770	8.00E-06	1.34					
					2q14.2	EN1	rs651477	7.00E-06	1.38					
					6p21.32	HLA-DRB1	rs3129934	9.00E-11	3.3					
					Comabella et al. ⁷⁰	2008	Affymetrix [428,867] (pooled)	242 cases 242 controls	375 cases 375 controls					
Hafler et al. ⁵⁷	2007	Affymetrix [334,923]	931 trios 2,431 controls	609 trios 2,322 cases 2,987 controls	9q33	DBC1	rs10984447	8.00E-06	1.17					
					6p21.32	HLA-DRA	rs3135388	9.00E-81	1.99					
					16p13.13	KIAA0350	rs6498169	4.00E-06	1.14					
					10p15.1	IL2RA	rs12722489	3.00E-08	1.25					
					5p13.2	IL7RA	rs6897932	3.00E-07	1.18					
				1p22.1	RPL5	rs6604026	8.00E-06	1.15						

*Meta-analysis

This table summarizes the results of 7 GWAS studies and a meta-analysis (meta2.5) in MS, and is reproduced with modifications from Publication: Curr Opin Genet Dev. 2011; 21 (3):317-324. Baranzini SE. Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: Are we there yet? - with permission from Elsevier.

boundaries of the association regions of the 57 MS susceptibility loci⁷⁶. Then, the authors combined statistical evidence of gene association and physical evidence of protein-protein interaction. The PINBPA analyses revealed that protein products of genes that showed genome-wide significance were more likely to physically interact and to belong to the same or similar pathways. The sub-networks or modules of genes (and their protein products) enriched with nominally associated loci were also investigated within each of the two studies (WTCCC2 and meta2.5)^{68, 76}. These analyses demonstrated that the modules were more likely to include genes with “bona fide” susceptibility variants and identified several new, biologically relevant candidates⁷⁵. Finally, to define biological significance of associated and candidate genes, the group conducted Gene Ontology analyses, which revealed three main categories of biological processes: leukocyte activation, apoptosis and positive regulation of macromolecular metabolic processes. Another, the so called KEGG pathway analysis highlighted the JAK-STAT signaling pathway, acute myeloid leukemia, and T cell signaling pathways. (KEGG [Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes] is an assembly of online databases of genomes, enzymatic pathways and biomaterials. The PATHWAY database of KEGG includes networks of intracellular molecular interactions in various organisms). Tissue specificity analyses suggested that 2/3 of the genes were highly expressed in immune cells, and half of the genes were expressed in the CNS. However, further analyses excluded the involvement of a neural pathway in MS. These complex, multi-step analyses provided strong evidence to further support the involvement of immune pathways in MS⁷⁵.

The mitochondrial (mt)DNA is a small, extra-nuclear part of the genome, and often omitted from reviews of MS genetics/genomics. As the author of this paper carried out the first comprehensive mtDNA polymorphism and full sequence analyses in MS cases and controls, and the investigations of nuclear and mtDNA-defined variants of Complex I in MS families, the results are briefly discussed here^{11, 79–81}. The involvement of mtDNA in MS susceptibility was suggested by the observations that MS occurred more frequently than expected by chance in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) pedigrees, MS also co-occurred intra-individually with LHON in some patients, and subsequently, primary LHON mutations were detected in some MS patients (Reviewed in 11). Our comprehensive analyses of mtDNA excluded, however, the involvement of mtDNA mutations with pathogenic significance in MS, but revealed the associations of certain mtDNA haplotypes and variants with the disease^{79, 80}. These findings were later reproduced by several groups (reviewed in 11). We also found that variants within nuclear and mtDNA-encoded genes of Complex I are associated with MS and likely interact with each other at the protein level⁸¹. Complex I is the first enzyme complex involved in mitochondrial oxidative phosphorylation and encoded by 38 nuclear and 7 mitochondrial genes. We found that the activity of Complex I is negatively affected by oxidative damage developing secondary to inflammation in MS lesions¹⁰. However, we were unable to detect mitochondrial genetic markers of phenotypic subgroups of MS. Our comprehensive studies identified mtDNA variants and haplotypes that confer modest risks to the disease, and revealed that Complex I, a mitochondrial enzyme with MS-associated genetic variants, also has functional involvement in lesion development. These studies laid the ground works for establishing that a mitochondrial mechanism leads to neurodegeneration developing secondary to inflammation in MS.

Conclusion and future directions

Data from genetic and genomic studies have consistently identified the HLA locus as a major susceptibility locus, and established that HLA defines more than 50% of genetic susceptibility in MS. GWAS studies revealed thus far 57 non-HLA susceptibility variants with moderate and small effects. These genetic variants are within genes that define pathways of immune response, intercellular communication, macromolecular metabolic processes,

apoptosis and signal transduction. Additional genes (and their protein products) may be identified by approaches that reveal candidates with smaller effects and by newer genome-wide genotyping strategies that may capture very rare variants in the population. Gene ontology and pathway analyses have greatly facilitated to view genomic results in functional context. Protein-protein interaction analyses replicated and confirmed most of the previous conclusions concerning pathways and networks defined by GWAS data, and further refined our knowledge regarding MS pathogenesis. Altogether, genomic data, first in MS history, provided objective evidence to support the immune etiology of the disease. Studies with narrower focus on selected chromosomal regions may still be justified to reveal variants with small effects. Such information may be relevant to additional MS pathways, and complementary to the GWAS data, if used in the appropriate context. MtDNA analyses also complemented the large genome-wide efforts, and identified genetic variants and functional pathways involved in the down-stream process of neurodegeneration developing secondary to inflammation.

A future extension of these investigations will likely explore as to how environmental factors interact with the genetic susceptibility variants and contribute to immune activation and inflammation. Gene-environmental interactions can be probed by methods of epigenetics, which investigate modifications of histone by biochemical processes (methylation, acetylation, phosphorylation, ubiquitination and sumoylation) at certain amino acids, methylation of CpG sequences within DNA, and microRNA expression. All these epigenetic processes are involved in gene expression regulation. The epigenetic modifications of histones, DNA and microRNA expression often result from interactions with environmental factors such as microbial agents, UV irradiation, toxic molecules, and smoking, previously identified in MS epidemiologic studies. While there have been a great number of epigenetic investigations in MS^{82–85}, none was comprehensive enough to allow unambiguous conclusions. After the rewarding outcomes of GWAS studies, epigenetic approaches may represent the next step to gain further insights into the complex etiology of the disease. Integration of genomic, mitochondrial genetic, epigenetic and transcriptomic data may provide an additional dimension to the analyses, and elucidate not only cross-sectional but also longitudinal aspects of biological processes important in MS pathogenesis. The emphasis on specifying the pathogenesis is very important for future pharmaceutical discoveries and targeting, or for the ultimate goal of preventing the disease.

REFERENCES

- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Sep 27;77(13):1246-52.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-11.
- Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahratian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013;80(2):210-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b910b. Review.
- Kolasinski J, Stagg CJ, Chance SA, Deluca GC, Esiri MM, Chang EH, et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain*. 2012 Oct;135(Pt 10):2938-51
- Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al; on behalf of the MAGNIMS Study Group. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Mar 23. [Epub ahead of print]
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000 Jun;47(6):707-17.
- Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):458-68.
- Lu F, Selak M, O'Connor J, Croul S, Lorenzana C, Butunoi C, Kalman B. Oxidative damage to mitochondrial DNA and activity of mitochondrial enzymes in chronic active lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;177(2):95-103.
- Kalman B, Albert RH, Leist TP. Genetics of multiple sclerosis: Determinants of autoimmunity and neurodegeneration. *Autoimmunity* 2002;35(4):225-34.
- Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci* 2013 Apr 8. doi: pii: S0022-510X(13)00108-1.
- Stoeckle C, Tolosa E. Antigen processing and presentation in multiple sclerosis. *Results Probl Cell Differ* 2010;51: 149-72.
- Vyshkina T, Kalman B. Autoantibodies and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Lab Invest* 2008;88:796-807.
- Fritzsche B, Haas J, König F, Kunz P, Fritzsche E, Pöschl J, et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2011;6(3):e17988. doi: 10.1371/journal.pone.0017988.
- Gyódi E, Benczur M, Pálffy G, Tálas M, Petrányi G, Földes I, Hollán SR. Association between HLA B7, DR2 and dysfunction of natural- and antibody-mediated cytotoxicity without connection with the deficient interferon production in multiple sclerosis. *Hum Immunol* 1982;4(3):209-17.
- Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, Yong VW. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1-2):10-6. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.021. Epub 2012 Nov 13. Review.
- Pálffy G, Gyódi E, Petrányi G. Multiple sclerosis in 3 gipsy and 2 partly gipsy subjects (a clinical and immunogenetic study). *Acta Med Hung*. 1986;43(1):31-7.
- Takacs K, Kalman B, Gyodi E, Tauszik T, Pálffy G, Kuntar L, et al. Association between the lack of HLA-DQw6 and low incidence of multiple sclerosis in Hungarian Gypsies. *Immunogenetics* 1990;31:383-5.
- Kalman B, Takacs K, Gyodi E, Kramer J, Fust G, Tauszik T, et al. Sclerosis multiplex in Gypsies. - *Acta Neurol Scand* 1991; 84:181-5.
- Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P, Pulaski S, Maloni H, Mahan CM, et al; Veterans Affairs Multiple Sclerosis Centres of Excellence Epidemiology Group. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain* 2012;135(Pt 6):1778-85.
- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315(26):1638-42.
- Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology* 1988 Jun;38(6): 990-1.
- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993;33(3): 281-5.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995;377(6545):150-1.
- Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol* 2000;48(6):927-31.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004;363(9423):1773-4.
- Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain* 2008 Dec;131(Pt 12):3118-31.
- Baranzini SE. Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: Are we there yet? *Curr Opin Genet Dev* 2011;21(3): 317-24.
- Fogdell A, Hillert J, Sachs C, Olerup O: The multiple sclerosis- and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes the DRB5*0101 allele. *Tissue Antigens* 1995; 46:333-6.
- Ramagopalan S, Ebers GC. Multiple sclerosis: major histocompatibility complexity and antigen presentation. *Genome Medicine* 2009;1:105.1-105.5
- de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, Giphart MJ, Bollen EL, Uitdehaag BM, et al. Evidence for additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. *Neurology* 2002;59(4):549-55.
- Rubio JP, Bahlo M, Butzkueven H, van Der Mei IA, Sale MM, Dickinson JL, et al. Genetic dissection of the human leukocyte antigen region by use of haplotypes of Tasmanians with multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2002;70(5): 1125-37. Epub 2002 Mar 29.
- Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum Mol Genet* 1998;7(8):1229-34.
- McMahon RM, Friis L, Siebold C, Friese MA, Fugger L, Jones EY. Structure of HLA-A*0301 in complex with a

- peptide of proteolipid protein: insights into the role of HLA-A alleles in susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2011 May;67(Pt 5):447-54.
36. Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, et al. full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet* 1996;13(4):472-6.
 37. Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gusella JF, Kim DJ, Terwedow H, et al. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Nat Genet* 1996;13(4):469-71.
 38. Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J, et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat Genet* 1996;13(4):464-8.
 39. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2006;15(18):2813-24. Epub 2006 Aug 11.
 40. Sawcer S, Ban M, Maranian M, Yeo TW, Compston A, Kirby A, et al; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2005;77(3):454-67. Epub 2005 Jul 29.
 41. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002;296(5576):2225-9.
 42. Reich DE, Cargill M, Bolk S, Ireland J, Sabeti PC, Richter DJ, et al. Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature* 2001;411(6834):199-204.
 43. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860-921. Erratum in: *Nature* 2001 Aug 2;412(6846):565. *Nature* 2001 Jun 7;411(6838):720. Szustakowski, J [corrected to Szustakowski, J].
 44. Istrail S, Sutton GG, Florea L, Halpern AL, Mobarry CM, Lippert R, et al. Whole-genome shotgun assembly and comparison of human genome assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(7):1916-21. Epub 2004 Feb 9.
 45. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nature Genetics* 2001;27:234-6.
 46. The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of genomic screens in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7(1):3-11.
 47. Jonasdottir A, Thorlacius T, Fossdal R, Jonasdottir A, Benediktsson K, Benediktsson J, et al. A whole genome association study in Icelandic multiple sclerosis patients with 4804 markers. *J Neuroimmunol* 2003;143(1-2):88-92.
 48. Goertsches R, Villoslada P, Comabella M, Montalban X, Navarro A, de la Concha EG, et al; Spanish MS Genetics Group. A genomic screen of Spanish multiple sclerosis patients reveals multiple loci associated with the disease. *J Neuroimmunol* 2003;143(1-2):124-8.
 49. Banisori I, Leist TP, Kalman B. Involvement of γ -chemokines in the development of inflammatory demyelination. *J Neuroinflammation* 2005;2:7. epub
 50. Teuscher C, Butterfield RJ, Ma RZ, Zachary JF, Doerge RW, Blankenhorn EP. Sequence polymorphisms in the chemokines Scya1 (TCA-3), Scya2 (monocyte chemoattractant protein (MCP)-1), and Scya12 (MCP-5) are candidates for eae7, a locus controlling susceptibility to monophasic remitting/nonrelapsing experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol* 1999;163:2262-6.
 51. Jagodic M, Becanovic K, Sheng JR, Wu X, Bäckdahl L, Lorentzen JC, et al. An advanced intercross line resolves Eae18 into two narrow quantitative trait loci syntenic to multiple sclerosis candidate loci. *J Immunol* 2004;173(2):1366-73.
 52. Vyshkina T, Yao SY, Birnbaum G, Leist TP, Kalman B. Association of haplotypes in the γ -chemokine locus with multiple sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2005;13:240-247.
 53. Vyshkina T, Kalman B. Haplotypes within genes of beta-chemokines are associated with multiple sclerosis: a second phase study. *Human Genetics* 2005;118:67-75.
 54. Vyshkina T, Kalman B. Analyses of a MS-associated haplotype encompassing the CCL3 gene. *J Neuroimmunol* 2006;176:216-218.
 55. Kempainen A, Sawcer S, Compston A. Genome-wide association studies in multiple sclerosis: lessons and future prospects. *Brief Funct Genomics* 2011;10(2):61-70.
 56. Maier LM, Lowe CE, Cooper J, Downes K, Anderson DE, Severson C, et al. IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production. *PLoS Genet* 2009;5(1):e1000322. doi: 10.1371/journal.pgen.1000322.
 57. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357(9):851-62. Epub 2007 Jul 29.
 58. Lundmark F, Duvefelt K, Jacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, et al. Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007;39(9):1108-13.
 59. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, et al; Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007;39(9):1083-91.
 60. Rubio JP, Stankovich J, Field J, Tubridy N, Marriott M, Chapman C, et al. Replication of KIAA0350, IL2RA, RPL5 and CD58 as multiple sclerosis susceptibility genes in Australians. *Genes Immun* 2008;9(7):624-30.
 61. Weber F, Fontaine B, Cournu-Rebeix I, Kroner A, Knop M, Lutz S, et al. IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations. *Genes Immun* 2008;9(3):259-63.
 62. Zuvich RL, McCauley JL, Oksenberg JR, Sawcer SJ, De Jager PL; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Aubin C, et al. Genetic variation in the IL7RA/IL7 pathway increases multiple sclerosis susceptibility. *Hum Genet* 2010;127(5):525-35.
 63. Jakkula E, Leppä V, Sulonen AM, Varilo T, Kallio S, Kempainen A, et al. Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):285-91.
 64. De Jager PL, Baecher-Allan C, Maier LM, Arthur AT, Ottoboni L, Barcellos L, et al. The role of the CD58 locus in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(13):5264-9. doi: 10.1073/pnas.0813310106.
 65. Mero IL, Lorentzen AR, Ban M, Smestad C, Celius EG, Aarseth JH, et al. A rare variant of the TYK2 gene is confirmed to be associated with multiple sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2010;18(4):502-4. doi: 10.1038/ejhg.2009.195.
 66. Aulchenko YS, Hoppenbrouwers IA, Ramagopalan SV, Broer L, Jafari N, Hillert J, et al. Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. *Nat Genet* 2008;40(12):1402-3. doi: 10.1038/ng.251.
 67. Hoppenbrouwers IA, Aulchenko YS, Ebers GC, Ramagopalan SV, Oostra BA, van Duijn CM, et al. EVI5 is a risk gene for multiple sclerosis. *Genes Immun* 2008;9(4):334-7. doi: 10.1038/gene.2008.22.
 68. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L,

- Aggarwal NT, Piccio L, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41(7):776-82. doi: 10.1038/ng.401. Epub 2009 Jun 14.
69. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Comprehensive follow-up of the first genome-wide association study of multiple sclerosis identifies KIF21B and TMEM39A as susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2010;19(5):953-62. doi: 10.1093/hmg/ddp542. Epub 2009 Dec 9.
70. Comabella M, Craig DW, Camiña-Tato M, Morcillo C, Lopez C, Navarro A, Rio J; BiomarkerMS Study Group, Montalban X, Martin R. Identification of a novel risk locus for multiple sclerosis at 13q31.3 by a pooled genome-wide scan of 500,000 single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*. 2008;3(10):e3490. doi: 10.1371/journal.pone.0003490.
71. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet* 2009;41(7):824-8.
72. Baranzini SE, Wang J, Gibson RA, Galwey N, Naegelin Y, Barkhof F, et al. Genome-wide association analysis of susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009;18(4):767-78.
73. Nischwitz S, Cepok S, Kroner A, Wolf C, Knop M, Müller-Sarnowski F, et al. Evidence for VAV2 and ZNF433 as susceptibility genes for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010 Oct 8;227(1-2):162-6.
74. Sanna S, Pitzalis M, Zoledziewska M, Zara I, Sidore C, Murru R, et al. Variants within the immunoregulatory CBLB gene are associated with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2010;42(6):495-7.
75. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Network-based multiple sclerosis pathway analysis with GWAS data from 15,000 cases and 30,000 controls. *The American Journal of Human Genetics* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.019>.
76. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-8.
77. Patsopoulos NA; Bayer Pharma MS Genetics Working Group; Steering Committees of Studies Evaluating IFNbeta-1b and a CCRI-Antagonist; ANZgene Consortium; GeneMSA; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol* 2011;70(6):897-912. doi: 10.1002/ana.22609.
78. Mastronardi FG, Moscarello MA. Molecules affecting myelin stability: a novel hypothesis regarding the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2005;80(3):301-8. Review.
79. Kalman B, Lublin FD, Alder H. Characterization of the mitochondrial DNA in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1996; 140:75-89.
80. Kalman B, Li S, Chatterjee D, O'Connor J, Voehl MR, Brown MD, Alder H. Large scale screening of the mitochondrial DNA reveals no pathogenic or polymorphic mutations but a haplotype associated with multiple sclerosis in Caucasians. *Acta Neurol Scand* 1999; 99:16-25.
81. Vyshkina T, Banisior I, Yao Shugart Y, Leist TP, Kalman B. Genetic variants of Complex I in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;228:55-64.
82. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, Khankhanian P, Khrebtukova I, Miller NA, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010;464(7293):1351-6.
83. Kumagai C, Kalman B, Middleton FA, Vyshkina T, Massa PT. Increased promoter methylation of the immune regulatory gene SHP-1 in leukocytes of multiple sclerosis subjects. *J Neuroimmunol* 2012;246(1-2):51-7.
84. Koch MW, Metz LM, Kovalchuk O. Epigenetics and miRNAs in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2013;19(1):23-30.
85. Reijerkerk A, Lopez-Ramirez MA, van Het Hof B, Drexhage JA, Kamphuis WW, Kooij G, et al. MicroRNAs regulate human brain endothelial cell-barrier function in inflammation: implications for multiple sclerosis. *J Neurosci* 2013;33(16):6857-63.



Bővült az eLitMed-en elérhető lapok száma!

Legújabb online elérhető lapunk:
a Magyar Orvos



Kiadónk rangos és elismert
orvosi lapportfóliója
folyamatosan bővül

Keresse online
újságjainkat
az eLitMed.hu-n,
ahol a szakma számára
elérhetővé tesszük
legtöbb kiadványunkat.

- > **LAM**
Tudományos cikkek
Aszklepion – orvoslás a társtudományok
és művészetek tükrében
- > **LAM Extra Házi orvosoknak**
- > **LAM KID (Kalcium Interdiszciplináris Fórum)**
- > **Ideggyógyászati Szemle**
– az egyetlen impakt faktorral rendelkező
magyar nyelvű folyóirat IF: 0,348
- > **Magyar Orvos**
- > **Magyar Fogorvos** (csak print)
- > **Klinikai Onkológia** (klinikaionkologia.hu)
- > **Hypertonia és Nephrologia**
- > **Nővér**
- > **Hivatásunk**
- > Cikkek teljes terjedelemben
- > Közel 7000 lektorált közlemény
- > Naponta többször frissülő tartalom
- > Összesen több mint 12 000 cikk

Mérvadó, naprakész tartalom



MECHANISM OF THE "DARK" AXONAL DEGENERATION IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

József PÁL, Ferenc GALLYAS sr.

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Pécs

A KÖZPONTI IDEGRENSZERBEN LEJÁTSZÓDÓ „SÖTÉT” AXONDEGENERÁCIÓ MECHANIZMUSA

Pál J, PhD; Gallyas F, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2014;67(9–10):323–330.



Background and purpose – In the central nervous tissue, two types of transection-resulted axonal degeneration are generally accepted: “watery” and “dark”. The present paper deals with the assumption that the mechanism of this kind of “dark” axonal degeneration has a relationship with that of the “dark” neuronal degeneration.

Methods – A minute stab wound is inflicted in the parietal cortex of the rat brain. From 1 h to 3 months postinjury, the resulted ultrastructural events in two distant regions of the corticospinal tract (internal capsule and C3 region of the corticospinal tract) are studied.

Results – As a novel finding, the first morphological process of “dark” axonal degeneration was found to consists in a striking reduction of the distances between neighboring neurofilaments, which were readily distinguishable and apparently undamaged. This pattern (compacted ultrastructure) persisted for hours. By day 1 postinjury, the compacted axoplasmic elements aggregated into a homogenous and dense (“dark”) mass in which hardly any ultrastructural elements could be distinguished. Surrounded by apparently normal or mildly abnormal myelin sheath, this mass underwent a non-isotropic shrinkage during the next three months. Morphological signs of phagocytosis were insignificant.

Conclusion – The ultrastructural events during the first day post-injury suggest a non-enzymatic mechanism as an alternative to the prevailing molecular-biological mechanism.

Keywords: cortical stab-wound, corticospinal tract, “dark” axonal degeneration, ultrastructural compaction, non-enzymatic mechanism

Háttér és célkitűzés – A központi idegrendszerben az átvágással vagy roncsolással előidézett axondegenerációnak két típusa van: a „sötét” (dark) és a „világos” (watery) axondegeneráció. Azt vizsgáltuk, hogy a „sötét” axondegeneráció létrejöttének mechanizmusa hasonlít-e a „sötét” idegsejtekéhez.

Módszerek – Egyetlen kis sérülést okoztunk patkányagy frontoparietális agykérgében. Az ezt követő egy órától három hónapig tartó időintervallumban az ennek hatására bekövetkező ultrastrukturális eseményeket tanulmányoztuk a corticospinalis traktus két távoli területén (nucleus caudatus, illetve gerincvelő).

Eredmények – A „sötét” axondegeneráció – mindeddig nem vizsgált – első órájában a neurofibrillumok közti távolságok drasztikusan lecsökkentek (kompaktálódott ultrastruktúra). Az egyes neurofibrillumok jól láthatóak maradtak, és épek tűntek az ezt követő néhány órában. A sértést követő első napra a kompaktálódott axoplazma homogén és sűrű („sötét”) masszává tömörült, amelyben nem voltak megfigyelhetők individuális ultrastrukturális elemek. A sértést követő három hónap alatt – látszólag normális, vagy alig károsodott myelinburokkal körülvéve – ez a „sötét” massa anizotrop jelleggel tovább zsugorodott. Phagocytosisra utaló jel alig-alig volt található.

Következtetés – A sértést követő első órák ultrastrukturális eseményei – amelyek hasonlítanak a „sötét” idegsejtek képződésekor megfigyeltre – arra engednek következtetni, hogy az idegvágás okozta „sötét” axondegeneráció nem enzimatisz folyamat következménye.

Kulcsszavak: agykéreg-sértés, corticospinalis traktus, „sötét” axondegeneráció, ultrastrukturális kompaktáció, nem enzimatisz mechanizmus

Correspondent: József PÁL, PhD, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Pécs; H-7623 Pécs, Rét u. 2. Phone: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-931, e-mail address: jozsef.pal@aok.pte.hu

Érkezett: 2013. május 14. Elfogadva: 2013. június 17.

www.elimed.hu

Differently from the commonly known ultrastructural course of the Wallerian degeneration distal to a cut or crush in the peripheral nervous system (PNS), two ultrastructural processes have been revealed in the central nervous system (CNS): “watery” and “dark” degenerations¹. In the former, the myelin sheaths are somewhat expanded and contain either nothing or a few small multilamellar bodies self-assembled from disintegrated ultrastructural elements of the normal axoplasm. In the latter, myelin sheaths are considerably contracted and their interior is so dark and dense that hardly any ultrastructural elements can be distinguished in them.

While numerous morphological and molecular-biological reports have dealt with the consequences of experimentally transected or crushed axons in the PNS and in the optic nerve, there is a paucity of relevant studies in the brain. The present paper involves a qualitative ultrastructural analysis of the “dark” axonal degeneration in the corticospinal tract caused by a minute stab-wound in the motor area of the frontoparietal cortex of the rat brain. Since each of the morphological patterns of axon degeneration is severely influenced by the causing event and the pathological circumstances in and around the injured region², we studied two distant areas, the internal capsule and the C3 region of the dorsal corticospinal tract.

Materials and methods

ANIMAL EXPERIMENTS

Animal care and handling were carried out in accordance with order 243/1998 of the Hungarian Government, which is an adaptation of directive 86/609/EGK of the European Committee Council. Before surgical procedures including transcatheterial perfusion fixation, each rat was anesthetized by the intraperitoneal administration of 2 ml/kg of a 1:1 mixture of 25 mg/ml Thiopental (Biochemie GmbH, Austria) and 5 mg/ml Seduxen (Richter Gedeon Rt, Hungary).

The scalp of each of 33 Wistar rats weighing between 200 and 250 g was incised longitudinally, the edges of the wound were stretched apart, and the soft tissue was removed from the calvaria. A round hole, 2 mm in diameter, centered 0.5 mm rostrally from the bregma and 5 mm laterally from the midline was then carefully drilled into the skull on the right side without damaging the dura, which was then pricked in 30 rats. Thereafter, each skull of these rats was fixed in the head holder of a stereo-

taxic apparatus. Thereafter a sharp-pointed rod 1 mm in diameter was firmly attached to its horizontal arm, the position of which could be adjusted in three perpendicular directions by micrometer screws. By moving forward the rod, a 1-mm-wide, 4-mm-long stab-wound was made in the brain cortex (**Figure 1A**) at the coronal plane, 1 mm rostral to the bregma, and the horizontal plane, 1.5 mm below the plane passing through the interaural line³. These rats were divided into 10 groups, with three rats in each. Immediately after creation of the stab wound, the heart of each of the rats in group 1 was exposed, the left chamber was catheterized, and the right atrium was opened. After a 1-min. transcatheterial washing with physiological saline, 500 ml of an electronmicroscopic fixative was perfused through the heart, 100 ml at the highest possible rate, then 400 ml in drops, within 30 min. The fixative was prepared by mixing 250 ml of 0.2 M sodium cacodylate, 50 ml of 20% paraformaldehyde, 50 ml of 25% glutaraldehyde, 25 ml of 0.1 M calcium chloride and 125 ml of 10% polyvinylpyrrolidone K25, followed by adjustment of the mixture to pH 7.5 with a few drops of 0.1 M hydrochloric acid.

After suturing the scalp, the 27 non-perfused rats in groups 2-10 were placed onto a warm plate until waking up, and were perfusion-fixed transcatheterially (see above) 1 h, 3 h, 7 h, 17h, 1 day, three days, 1 week, 1 month or three months later, and the 3 non-stabbed (control) rats 1 week later. Thereafter the rats were placed in a refrigerator (4 °C) until brain autopsy, which was performed 1 day later (in order to avoid the artifactual *post-mortem* formation of “dark” neurons⁴).

TISSUE PROCESSING AND STAINING

The brain and segment C3-C5 of the spinal cord of each rat were vibratome-sectioned coronally at 150 µm. Every tenth vibratome section was stained with a silver method⁵, which selectively stains the compacted ultrastructure⁶ mentioned later. Specifically, the sections were dehydrated with graded 1-propanol, treated at 56 °C for 16 h with 1-propanol containing 0.6% sulfuric acid and 2% water, rehydrated with graded 1-propanol, washed with 1% acetic acid for 5 minutes, placed into a special physical developer until the sections turned light brown, dehydrated with 1-propanol, cleared with clove oil and covered with Canada balsam. From the other vibratome sections, those 2×2-mm² parts were dissected for electron microscopy that contained many “dark” axons in the adjacent silver-stained sections. These specimens were post-fixed with a 1:1 mixture of 2% osmium tetroxide and 3% potassium fer-

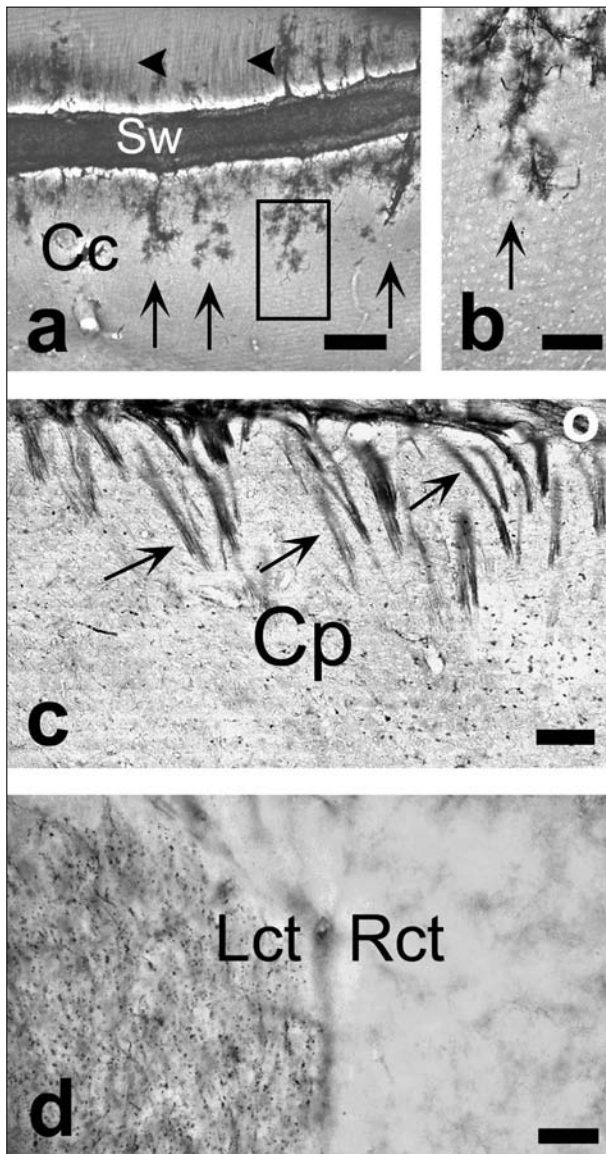


Figure 1. Silver-stained areas in 150- μm -thick coronal CNS sections cut from rats perfusion-fixed immediately after creation of the stab-wound (**A** and **B**), 17 h later (**C**) and three days later (**D**). **A** and **B**: Right cerebral cortex (Cc) at the plain of the stab-wound (Sw); arrowheads point to neuronal dendrites, and arrows to groups of compacted perivascular astrocytes. **B**: Magnification of the area boxed in **A**. **C**: Right internal capsule (Cp) at the plain of the stab-wound; arrows point to longitudinal bundles of damaged axons. **D**: C3 regions of the corticospinal tract; tiny black dots in the left tract (Lct) correspond to cross-sections of “dark” axons; Rct marks the right tract. Scale bars: a=450 μm , b=150 μm , c=300 μm , d=50 μm

rocyanide for 1 h at room temperature, and then flat-embedded in Durcupan ACM. Semithin sections were cut at 1.0 μm , air-dried onto microscopic

slides previously coated with Vectabond adhesive, and stained for 1 min. at 90 °C in a solution containing 0.05% toluidine blue, 0.05% sodium tetraborate and 0.1% saccharose (pH 9.5). Following examination of the light-microscopic picture, the most suitable 1 \times 1-mm² was trimmed out from each embedded specimen. Thin sections were cut from these at 40 nm and stained with uranyl acetate and lead citrate in the usual manner. Ultrastructural investigations were carried out with a Jeol JEM 1200EX transmission electronmicroscope.

Results

LIGHT-MICROSCOPIC FINDINGS

In the neocortex of the rats perfusion-fixed immediately after the injury, the silver method stained red blood cells within the stab-wound, neuronal dendrites and perivascular astrocytes above it, and perivascular astrocytes but no axons under it (**Figures 1A, B**). In the internal capsule, silver-stained axons appeared first in the 7-h rats and were numerous in the rats that survived for 17-h (**Figure 1C**) or longer. In the C3 region of the dorsal corticospinal tract, silver-stained axons appeared first in the 3-day rats (**Figure 1D**).

ULTRASTRUCTURAL FINDINGS IN THE AXOPLASM

In the internal capsule, no abnormality was seen either in the rats sacrificed immediately after the cortical injury or in the 1-h and 3 h rats. In several axons of the internal capsule of the 7-h rats, the distances between the ultrastructural components of the axoplasm (neurofilaments, microtubules, mitochondria, endoplasmic reticulum cisternae and axolemma) were strikingly reduced, the electron density of neurofilaments and neurofilament side-arms, and that of the spaces between them were increased (compacted ultrastructure; **Figures 2A, B**). In a very few cases, a fluid filled space was observed between the compacted axoplasm and the surrounding myelin sheath (**Figure 2C**). In the 17-h rat, besides numerous compacted axon profiles (427 in 500 damaged profiles), several axon profiles (73 in 500 damaged profiles) displayed homogenous and dense interior in which hardly any ultrastructural elements could be distinguished (**Figure 3A**). In a few cases, axons with a normal, a compacted and a homogenous and dense ultrastructure were seen next to each other (**Figure 3B**). In the rats that survived for 1 day or longer, no compacted axon profiles were seen in 500 homogenous and dense

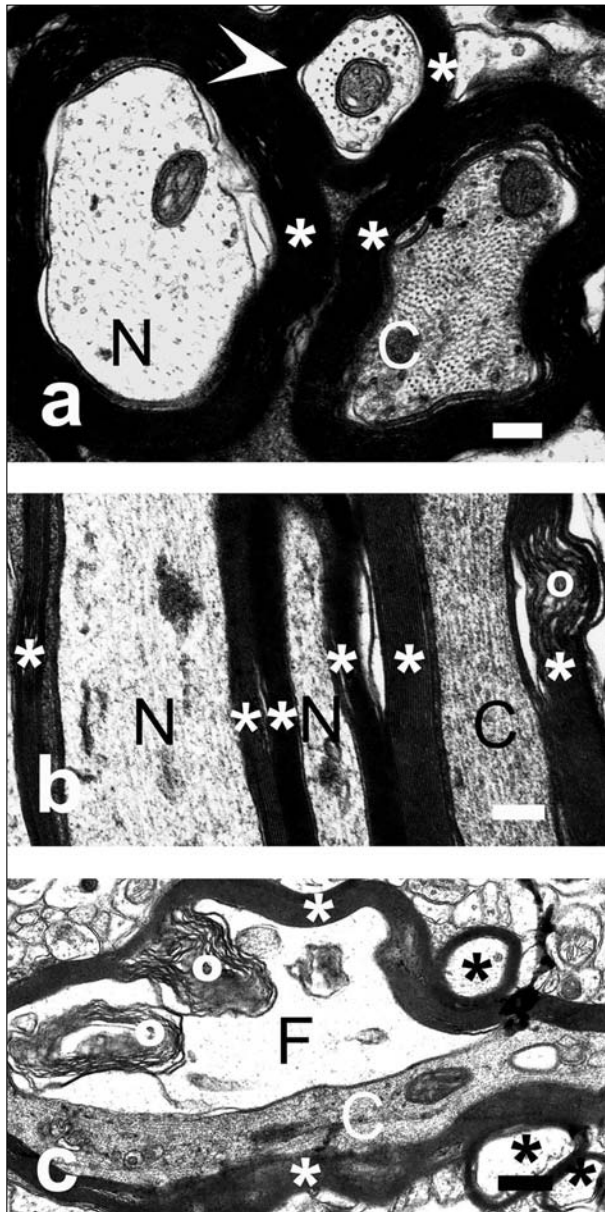


Figure 2. Cross-sections (**A**) and longitudinal sections (**B** and **C**) of axons in the internal capsule of a rat perfusion-fixed 7 h after creation of the stab-wound. *N* marks normal axons, *C* compacted axons, *F* a fluid-filled space between the axolemma and myelin sheath, and white asterisks myelin sheaths. In **A**, a white arrowhead points to a normal axon cut exactly perpendicular to its long axis. In **B** and **C**, white open circles mark sites of multilamellar formations protruding from myelin sheaths, and black stars normal axons. Scale bars: **A** and **B**=200 nm, **C**=500 nm

axon profiles (**Figure 4A**). During the 3-month period investigated, the homogenous and dense axoplasm underwent a slow deformation due to

anisotropic shrinkage (**Figures 4B, C**). In the areas and time points investigated, no “watery” profiles in myelinated axons were seen. In non-myelinated axons, neither compacted nor homogenous and dense profiles were encountered.

In the C3 region of the dorsal corticospinal tract, similar ultrastructural sequences of “dark” axonal degeneration were seen as in the internal capsule, but with a 2-day delay. Specifically, neither compacted nor homogenous and dense axon profiles were observed in the rats that survived for 7h, 17 h and 1 day. At day 3 post injury, scattered among homogenous and dense axon profiles (331 in 500 damaged profiles), several compacted axon profiles (169 in 500 damaged profiles) were present. In the rats that survived for 1 week or longer, axons with a compacted ultrastructure were no longer seen, while numerous axons displayed homogenous and dense interior. Several of these underwent some deformation due to anisotropic shrinkage by three months post injury.

ULTRASTRUCTURAL FINDINGS IN MYELIN SHEATHS

In the areas and time points investigated, neither axonal spheroids (striking focal dilatations of the myelin sheath filled with piled-up components of the axoplasmic ultrastructure or dens bodies transformed from them) nor any morphological signs pointing to “watery” degeneration (swollen myelin profiles exhibiting either an empty interior or an interior containing a few small areas of lamellar material) were observed. The structure of the myelin sheath around the affected axoplasm remained normal or mildly abnormal during the first week postinjury; only a low proportion of them displayed lamellar separation (**Figure 3B**) or multilamellar protrusion (**Figure 2B, C**). Proliferated, redundant or apparently purposeless myelin sheaths were scarce. In the 3-months rats, we saw several “dark” axons surrounded by myelin sheaths that displayed multiple lamellar separations (**Figure 4A, C**). However, neither complete nor serious disintegration of myelin sheath was seen.

ULTRASTRUCTURAL FINDINGS IN PHAGOCYTOTIC CELLS

In the areas and times investigated, macrophage infiltration or phagocytosis by microglial cells was not observed. Oligodendrocytes did not display any morphological alteration (proliferation, apoptosis, necrosis or phagocytosis). In an insignificant number (five cases in an area where 500 “dark”-degenerating axons were monitored), dark bodies of non-cleared origin were observed in astrocytes.

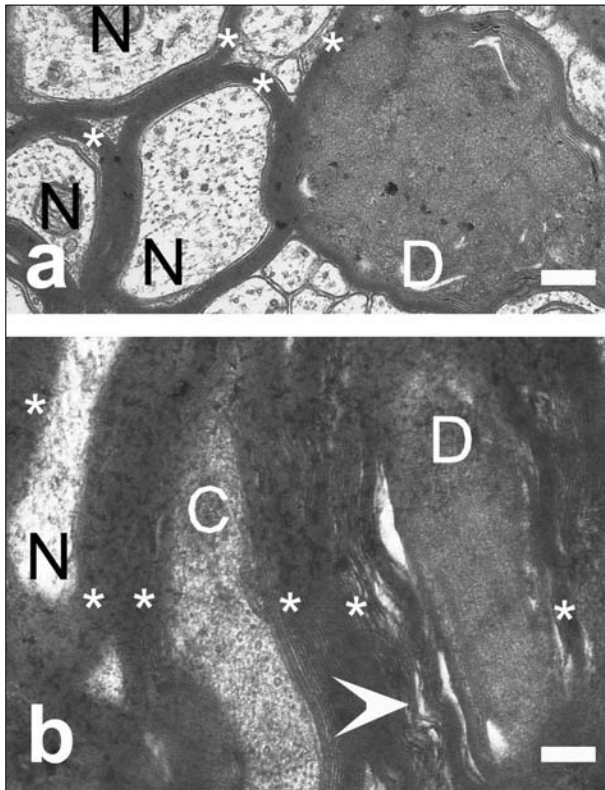


Figure 3. Cross-sections (A) and longitudinal sections (B) of axons in the internal capsule of a rat perfusion-fixed 17 hours after creation of the stab-wound. N marks normal axons, C compacted axons, D homogenous and dense (“dark”) axons, and white asterisks myelin sheaths. In B, a white arrowhead points to a site of lamellar separation of myelin. Scale bars: A=500 nm, B=200 nm

Discussion

ULTRASTRUCTURAL SEQUENCE OF “DARK” AXONAL DEGENERATION

Findings of other authors

Previous transmission electronmicroscopic studies on the “dark” axonal degeneration in the CNS stated that, in its first morphological stage, the myelin sheath appears unchanged, while the axoplasm is transformed into a homogenous and dense (“dark”) mass in which hardly any elements of the normal axoplasm can be distinguished, even at high magnifications^{1, 7}.

Marques et al.⁷ reported that the neurofilaments are aggregated but not decomposed in this stage, since each of their subunits can be detected for several weeks postinjury by immuno-fluorescence or immuno-electronmicroscopic methods. As regards

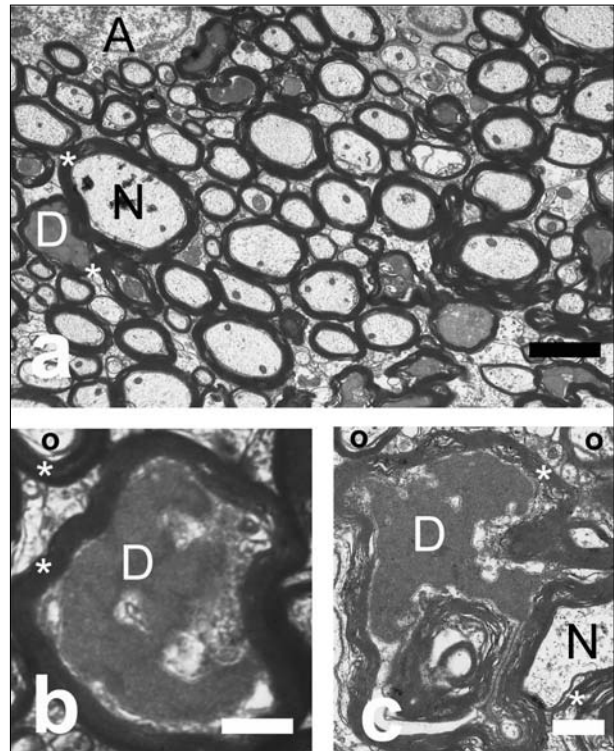


Figure 4. Normal (N) and “dark” (D) axons in the internal capsule of a rat perfusion-fixed 3 months after creation of the stab-wound. White asterisks mark myelin sheaths. In B and C, open circles mark normal axons. Scale bars: A=2 μ m, B and C=500 nm

the fate of the affected axons, the dense axoplasm was stated to undergo a months-long anisotropic shrinkage (deformation), while the lamellar structure of the surrounding myelin sheath slowly loosens, but remains easily recognizable. Ludwin⁸ found that this morphology can persist for at least several months, depending on the nature and location of the initiating insult. In comparison, the peripheral nerves which undergo Wallerian degeneration are disintegrated in a few hours and phagocytosed within two weeks⁹.

Our present findings

As a novel finding, we demonstrated that the homogenous and dense ultrastructural stage of the “dark” axonal degeneration is preceded by a striking decrease in the distances between readily distinguishable ultrastructural components of the axoplasm (compacted ultrastructure). The process of its development (ultrastructural compaction) is accompanied by a considerable shrinkage of the axoplasm. We assume that the surplus fluid accumulates transiently between the axolemma and myelin sheath

and then leaves the axon probably through the nodes of Ranvier. Concerning the fate of the compacted axons, our observations were similar to those described in the previous section. The cause why relevant papers by other authors did not report on the compacted ultrastructural stage consists probably in the fact that these did not deal with the period preceding postinjury day 1.

The spreading nature of "dark" axonal degeneration

Marques et al.⁷ suggested that the processes of "dark" and "watery" degenerations are independent. They posited that focal aggregation of neurofilaments progresses into „dark" degeneration, while their focal disintegration progresses into "watery" degeneration, both types beginning at the injury site and spreading downstream along the axon. This suggestion explicitly implies that the whole length of an axon displays the same type of degeneration at variable time-dependent distances from the injured area.

Our observations that no "watery" axon profiles were present among more than one thousand of compacted or homogenous and dens profiles, and the "dark" degeneration did not begin simultaneously at numerous points throughout the whole length of the affected axon support the relevant suggestion of Marques et al.⁷, and is compatible with the spreading nature^{10, 11} of ultrastructural compaction.

CLEARANCE OF THE "DARK" AXONS

Findings of other authors

There is no agreement on the nature of the cells that remove the degenerated axons from the tissue, even when a single CNS area, the optic nerve, is concerned. *Bignami* and *Ralston*¹² reported that this task is carried out by macrophages that emerge around capillaries, and later assume the light-microscopic morphological characteristics of microglial cells. By contrast, *Cook* and *Wisniewski*² posited that the entry of hematogenous cells into the CNS is restricted to the site of the injury, while at some distance from it endogenous cells are involved in the phagocytosis. In areas remote from the injury site, oligodendrocytes¹³, microglial cells and astrocytes, but not oligodendrocytes¹⁴, or microglial cells, astrocytes and oligodendrocytes¹ were variably reported to be responsible for the phagocytosis. Weeks after quasi-total aspiration of the sensorimotor cortex, which results in huge numbers of

closely oriented "dark"-degenerating axons in the corticospinal tract, *Basiri* and *Doucette*¹⁵ found that primarily microglial cells are involved in the phagocytosis. The discrepancies between these observations may result from differences between the animal species involved and the injury modes applied.

Our present findings

In the present study, the insignificant number of morphological signs indicating phagocytosis suggests that thinly scattered "dark"-degenerating axons cannot activate the resting microglial cells even in months. This suggestion is supported by a finding in a quantitative study of age-related changes in the CNS¹⁶ stating that the resting microglial cells do not multiply or transform into the phagocytotic form in the vicinity of solitary "dark" axons running through an otherwise undamaged environment.

MECHANISM OF THE FORMATION OF "DARK" AXONS

Head-injury-resulted ultrastructural compaction in studies of other authors

Pettus et al.¹⁷, discovered that an impact-acceleration (a momentaneous and non-contusing) head injury led, among others, to a special ultrastructural consequence in axons: a striking reduction in the distances between readily distinguishable and seemingly intact neurofilaments, accompanied by the disappearance of most neurofilament side-arms and slight damages in other ultrastructural components. This state, which was named neurofilament compaction, did not change considerably from 5 min to 6 h postinjury. Shorter or longer survival periods were not investigated. A quantitative study by the same team¹⁸ established that the density of the neurofilaments increased to approximately twice the normal value, resulting in an about 50% volume reduction in the axoplasm. The affected axons were scattered diffusely among uninjured neighbors.

The ultrastructural compaction in axons resulted by impact-acceleration head injury is still widely considered to be a delayed morphological manifestation of calpain-mediated spectrin proteolysis, initiated by an uncontrolled influx of Ca²⁺ into the axoplasm through the axolemma perturbed focally by some head injury-generated intracerebral shearing force¹⁹. *Narciso* et al.¹ believed that the molecular-biological process mentioned above governs also the axon degeneration resulting from transection of the optic nerve. *Saggu* et al.¹⁴ put forward the view

that an increased axoplasmic Ca^{2+} level induces calpain-mediated spectrin proteolysis either in most axoplasmic ultrastructural components leading to their disintegration (“watery” axonal degeneration), or in the neurofilament side-arms only, resulting in neurofilament aggregation (“dark” axonal degeneration).

Head-injury-resulted ultrastructural compaction in our earlier studies

Gallyas et al.^{10, 11} observed that the compaction of axonal neurofilaments is completed even in rats perfusion-fixed immediately after a weight-drop (a momentaneous and non-contusing) head injury. Not only the neurofilaments but also the other ultrastructural elements appeared normal. Quantitative analysis^{10, 11} demonstrated that the degree of compaction (volume reduction) was commensurate with that found by Pettus and Povlishock¹⁸. The compaction began simultaneously in each affected neuron and axon at the moment of injury and was completed in neurons within seconds²⁰.

Any enzyme-mediated mechanism of head-injury caused ultrastructural (neurofilament) compaction in axons is contradicted by a previous observation of our team¹⁰ that this process can take place even in rats head-injured *post-mortem* under conditions that are extremely unfavorable for enzyme-mediated processes. Quantitative comparisons¹⁰ showed that the degrees of *in-vivo* and *post-mortem* compactations were nearly equal. It was suggested that any molecular-biological event detectable after the ultrastructural compaction must be a consequence but not the cause of it.

The ultrastructural sequence of head-injury resulted and transection resulted “dark” axons are similar.

Using a highly-controlled weight-drop head-injury device²¹ that is capable of producing compacted axons scattered in an otherwise undamaged environment, Gallyas et al.¹¹ found that the fraction of compacted axons, which did not recover in one hour, persisted for several hours, thereafter underwent homogenization and thickening, and then months-long anisotropic shrinkage. This morphological sequence is similar to that of transection-resulted “dark” axonal degeneration found in the

present study. This fact suggests that the mechanisms of their formation and fate may also be the same.

Ultrastructural compaction is a common cell-biologic phenomenon in mammalian cells

Rapid dramatic reduction in the distances between seemingly intact ultrastructural elements was observed not only in axons, but also throughout the whole soma-dendrite domain of diffusely distributed neurons, even in intracellular areas where neurofilaments are scarce or absent¹⁰. In addition to momentaneous and non-contusing head injuries, a condenser-discharge electric shock²² and some pathobiochemical processes taking place in neurological diseases such as hypoglycemia²³, ischemia²⁴, and epilepsy²⁵ can also initiate ultrastructural compaction. Furthermore, this phenomenon was observed not only axons and the whole the soma-dendrite domain of neurons, but also in astrocytes²⁶, oligodendrocytes, pericytes and endothelial cells²⁷, and in many cell types of non-nervous mammalian tissues (referred by²⁸). Consequently, ultrastructural compaction should be regarded as a common response of mammalian cells and their protrusions to various insults of both physical and chemical nature²⁹.

Gel-to-gel phase transition may propel the ultrastructural compaction in transected axons

As suggested in several earlier papers of our team^{27, 29, 30}, the ultrastructural compaction in head-injury produced neuronal soma-dendrite domains and axons proceeds with gel-to-gel phase transition, which is an established physicochemical (non-enzymatic) process^{31–33}. A comparison of the arguments mentioned in the previous subheadings suggests that the ultrastructural compaction in the transection-resulted “dark” axonal degeneration may go forward also with this non-enzymatic mechanism.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank József Nyirádi for his valuable help in the electronmicroscopic and light-microscopic preparative work. This study was supported by the fund 34039/KA-OTKA/11, donated by ÁOK-KA-OTKA in 2011, and by the fund OLIVECRONA supporting research activity in PTE-ÁOK Neurosurgical Clinic.

REFERENCES

1. *Narciso MS, Hokoc JN, Martinez AM.* Watery and dark axons in Wallerian degeneration of the opossum's optic nerve: different patterns of cytoskeleton break. *An Acad Bras Cienc* 2001;73:231-43.
2. *Cook RD, Wisniewski HM.* The spatiotemporal pattern of Wallerian degeneration in the Rhesus monkey optic nerve. *Acta Neuropathol* 1987;72:261-7.
3. *Paxinos G, Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic Press; 1982.
4. *Cammermeyer J.* The importance of avoiding "dark" neurons in experimental neuropathology. *Acta Neuropathol* 1961;1:245-70.
5. *Gallyas F, Güldner FH, Zoltay G, Wolff JR.* Golgi-like demonstration of "dark" neurons with an argyrophil-III method for experimental neuropathology. *Acta Neuropathol* 1990;79:620-8.
6. *Gallyas F, Farkas O, Mázló M.* Traumatic compaction of the axonal cytoskeleton induces argyrophilia: histological and theoretical importance. *Acta Neuropathol* 2002;103:36-42.
7. *Marques SA, Traffarel M, Martinez AMB.* Participation of neurofilament proteins in axonal dark degeneration of rat's optic nerves. *Brain Res* 2003;969:1-13.
8. *Ludwin SK.* Oligodendrocyte survival in Wallerian degeneration. *Acta Neuropathol* 1990;80:184-91.
9. *Griffin JW, George EB, Hsiesh ST, Glass JD.* Axonal degeneration and disorders of the axonal cytoskeleton. In: *Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK* (editors). *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology.* New York: Oxford University Press; 1995. pp. 3750-90.
10. *Gallyas F, Farkas O, Mázló M.* Gel-to-gel phase transition may occur in mammalian cells: Mechanism of formation of "dark" (compacted) neurons. *Biol Cell* 2004;96:313-24.
11. *Gallyas F, Pál J, Farkas O, Dóczi T.* The fate of axons subjected to traumatic ultrastructural (neurofilament) compaction. *Acta Neuropathol* 2006;116:229-37.
12. *Bignami A, Ralston-III HJ.* The cellular reaction to Wallerian degeneration in the central nervous tissue of the cat. *Brain Res* 1969;13:444-61.
13. *Cook RD, Ghetti B, Wisniewski HM.* The pattern of Wallerian degeneration in the optic nerve of newborn kittens: An ultrastructural study. *Brain Res* 2003;75:261-75.
14. *Saggu SK, Chotalyja HP, Blumbergs PC, Casson RJ.* Wallerian-like axonal degeneration in the optic nerve after excitotoxic retinal insult: an ultrastructural study. *BMC Neuroscience* 2010;1:97-110.
15. *Basiri M, Doucette R.* Sensorimotor cortex aspiration: A model for studying Wallerian degeneration-caused glial reactivity along the entire length of a single CNS axonal pathway. *Brain Res Bull* 2010;8:43-52.
16. *Sturrock RR.* Age-related changes in the number of myelinated axons and glial cells in the anterior and posterior limbs of the mouse anterior commissure. *J Anat* 1987;150:111-27.
17. *Pettus EH, Christman CW, Giebel LM, Povlishock JT.* Traumatically induced altered membrane permeability: its relationship to traumatically induced reactive axonal change. *J Neurotrauma* 1994;11:507-22.
18. *Pettus EH, Povlishock JT.* Characterization of a distinct set of intraaxonal ultrastructural changes associated with traumatically induced alteration in axolemmal permeability. *Brain Res* 1996;722:1-11.
19. *Büki A, Siman R, Trojanowski JQ, Povlishock JT.* The role of calpain-mediated spectrin proteolysis in traumatically induced axonal injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:365-75.
20. *Gallyas F, Pál J, Bukovics P.* Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system. *Brain Res* 2009;127:152-6.
21. *Pál J, Tóth Zs, Farkas O, Kellényi L, Dóczi T, Gallyas F.* Selective induction of ultrastructural (neurofilament) compaction in axons by means of a new head injury paradigm. *J Neurosci Meth* 2006;153:283-9.
22. *Kellermayer R, Zsombok A, Auer T, Gallyas F.* Electrically induced gel-to-gel phase-transition in neurons. *Cell Biol Int* 2006;30:175-82.
23. *Csordás A, Mázló M, Gallyas F.* Recovery versus death of "dark" (compacted) neurons in non-impaired parenchymal environment: Light and electron-microscopic observations. *Acta Neuropathol* 2003;106:37-49.
24. *Kövesdi E, Pál J, Gallyas F.* The fate of "dark" neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: Neurobiological aspects. *Brain Res* 2007;1147:472-83.
25. *Gallyas F, Kíglics V, Baracska P, Juhász G, Czurkó A.* The mode of death of epilepsy-caused "dark" neurons is neither necrosis nor apoptosis. An electron-microscopic study. *Brain Res* 2008;1239:207-15.
26. *Tóth Zs, Seress L, Tóth P, Ribak CH, Gallyas F.* A common morphopathological response of astrocytes to various injuries: "dark" astrocytes. A light- and electron-microscopic analysis. *J Brain Res* 1997;38:173-86.
27. *Kovács B, Bukovics P, Gallyas F.* Morphological effects of transcardially perfused SDS on the rat brain. *Biol Cell* 2007;99:425-32.
28. *Harmon BV.* An ultrastructural study of spontaneous cell death in mouse mastocytoma with particular reference to dark cells. *J Pathol* 1987;153:345-55.
29. *Gallyas F.* Novel cell-biological ideas deducible from morphological observations on "dark" neurons, revisited. *Ideggyogy Sz* 2007;60:212-22.
30. *Gallyas F.* A cytoplasmic gel network capable of mediating the conversion of chemical energy to mechanical work in diverse cell processes: a speculation. *Acta Biol Hung* 2010;61:367-79.
31. *Annaka M, Tanaka T.* Multiple phases of polymer gels. *Nature* 1992;355:430-2.
32. *Hoffman AS.* Conventional and environmentally-sensitive hydrogels for medical and industrial uses: a review paper. *Polymer Gels* 1991;268:82-7.
33. *Pollack GH.* Cells, gels and the engines of life. Seattle: Ebner & Sons; 2001.



P-WAVE DISPERSION DOESN'T INCREASE IN PATIENTS WITH EPILEPSY

Mehmet Güney ŞENOL¹, Namık ÖZMEN², Halit YAŞAR¹, Hakan TEKELİ¹, Fatih ÖZDAĞ¹, Mehmet SARAÇOĞLU¹

¹GATA Haydarpaşa Training Hospital Neurology Department, Istanbul, Turkey

²GATA Haydarpaşa Training Hospital Cardiology Department, Istanbul, Turkey

NEM NÖVEKSZIK A P-HULLÁM-DISZPERZÍÓ EPILEPSZIÁS BETEGEK ESETÉBEN

Şenol MG, MD; Özmen N, MD; Yaşar H, MD; Tekeli H, MD; Özdağ F, MD; Saraçoğlu M, MD

Idegyogy Sz 2014;67(9–10):331–334.



Aim – Epileptic seizures have occasionally been associated with cardiac conditions as atrioventricular blocks, long QT syndrome etc. P-wave dispersion (PWD), which is the difference between the longest (P max) and shortest P-wave duration (P min), is considered as a forerunner of atrial fibrillation. In this study, we investigated P-wave dispersion (PWD) in epileptic patients; based on the hypothesis that micro-thromboembolism may occur in atrial fibrillation.

Methods – Seventy five patients with mixed types of epilepsy and 50 age and sex matched healthy individuals were included into the study. P max, P min and PWD values were calculated for each subject from an ECG.

Results – The mean age of subjects in the epilepsy group and control group were similar ($p > 0.05$). P max in patients with epilepsy was 125.1 ± 0.7 ms, P min was 67.3 ± 10.3 ms, and PWD was 57.6 ± 8.3 ms while these values in the control group were 116.8 ± 11.0 ms, 66.5 ± 5.5 ms and 46.8 ± 7.1 ms, respectively. There were no statistically significant difference between two groups ($p > 0.05$).

Conclusions – PWD does not increase in patients with mixed types of epilepsy. Therefore we believe that micro-thromboembolism duo to atrial fibrillation can't cause epileptic seizures in patients with no structural heart disease.

Keywords: epilepsy, P-wave dispersion, electrocardiography

Célikützés – Az epilepsziás rohamok időnként cardialis eltérésekkel, például atrioventricularis blokkokkal, hosszú QT szindrómával stb. járnak együtt. A P-hullám diszperziója (PWD), ami a leghosszabb (Pmax) és a legrövidebb (Pmin) időtartamú P-hullám közötti különbséget jelenti, a pitvarfibrilláció előfutárának tekinthető. A P-hullám diszperzióját vizsgáltuk epilepsziás betegek esetében arra a feltételezésre alapozva, hogy pitvarfibrillációban előfordulhatnak micro-thromboemboliák.

Módszerek – Összesen 75, kevert típusú epilepsziában szenvedő beteget és 50, életkor és nem szerint illesztett egészséges kontrollt vontunk be a vizsgálatba. Minden esetben kiszámoltuk a Pmax, Pmin és PWD értékét az EKG-ból.

Eredmények – Az epilepsziás és a kontrollcsoportban hasonló volt a betegek átlagéletkora ($p > 0,05$). Az epilepsziás betegcsoportban a Pmax $125,1 \pm 0,7$ ms, a Pmin $67,3 \pm 10,3$ ms, a PWD $57,6 \pm 8,3$ ms, míg a kontrollcsoportban $116,8 \pm 11,0$ ms, $66 \pm 5,5$ ms, illetve $46,8 \pm 7,1$ ms volt. A két csoport között nem állt fenn statisztikailag szignifikáns különbség ($p > 0,05$).

Következtetések – Kevert típusú epilepsziás betegek esetében nem nőtt a PWD. Ezért úgy véljük, hogy a pitvarfibrilláció miatti micro-thromboemboliák nem okoznak epilepsziás rohamokat, ha nem áll fent strukturális szívbetegség.

Kulcsszavak: epilepszia, P-hullám-diszperzió, elektrokardiográfia

Correspondent (levelező szerző): Mehmet Güney ŞENOL, MD, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Neurology Servisi; Tibbiye Cad. 34668, Üsküdar-Istanbul-Turkey. Fax: 902163487880, e-mail: mgsenol@yahoo.com

Érkezett: 2012. október 21. Elfogadva: 2013. június 21.

www.elimed.hu

Epilepsy is characterized by short paroxysms of cognitive, sensory-motor or behavioural changes and convulsive seizures; associated with abnormal electrical activity (neuronal discharge) of the brain cortex. Its clinical spectrum is between

simple seizures to life-threatening status epilepticus. It is not a single disease, but rather a group of different syndromes and conditions with a multitude of different manifestations and causes¹.

Cerebrogenic control of cardiac function is well

recognized and acute neurological changes, including epileptic seizures, may disturb cardiac function even in the absence of significant cardiac structural or electrophysiological abnormalities. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is a major cause of mortality in patients with epilepsy. Cardiac dysrhythmias are potential causes of SUDEP. Patients with epilepsy may be predisposed to developing arrhythmias due to a number of factors including acute and chronic autonomic dysfunction, effects of anti-epileptic medication and common genetic susceptibility².

In some cardiac conditions (AV blocks and long QT syndrome) cerebral perfusion may be affected and this may contribute to or provoke the development of some seizures³. Several studies showed that P wave dispersion (PWD) has a predictive value for atrial fibrillation (AF) in patients without apparent heart disease. PWD has proven to be a sensitive and specific ECG predictor of AF in the various clinical settings⁴. Because of these factors, we investigated PWD in epileptic patients to find the endangering, potentially life-threatening factors.

Materials and method

All epileptic individuals referred to the neurology department of our military hospital were included. All these individuals have been diagnosed with epilepsy and had been followed up for at least two years prior to the study, all were literate and all were above 18 years of age. None had a cardiac problem at the time of the study. The sociodemographic features, including how long they had the disease, the medications used and the presence of individuals with cardiac diseases in their relations were noted. Electrocardiogram (ECG) and echocardiograms were obtained and cardiac examination was done.

Classification of epilepsy was based on the recommendations of the International League Against Epilepsy Commission in 1989⁵. Seventy five patients with a diagnosis of epilepsy were included in the study.

Seventy five epilepsy patients in the patient group had different types of primary or secondary seizures. Almost all patients were using a single antiepileptic drug. Mean disease duration of patients was 5.5 years (range: 2!-19years).

As a control group, age and sex matched 50 healthy individuals were included. ECG and echocardiograms were obtained and cardiac examination was done. All individuals in the study were informed about the study and their written consent

was taken. The local ethical committee approved the study.

ELECTROCARDIOGRAPHY

Following an approximately 5 min resting interval, 12-lead resting surface electrocardiographies (ECG) were obtained (HP, M1700A, China) at 25 and 50 mm/s paper speed. In each derivation, the time period between start and end of the P wave was determined by using a caliper. The longest P wave duration was accepted as p maximum (P max) and the shortest P wave as p minimum (P min) and the P wave dispersion (PWD) value was the difference between P max and P min. In order to avoid inter-observer changes, the measurements were completed by the same observer who was blinded for the study. P max, P min and PWD data of both groups were compared.

ECHOCARDIOGRAM

The echocardiographic evaluation was made with VingMed System FiVe device (GE Medical System, Hortan Norway) with 2.5 MHz probe while the patient was laying on his/her left side, breathing, and using standard methods. Throughout the evaluation the echocardiographic follow-up was done using the ECG channels. In the initial echocardiographic evaluation, the presence of pathology was ruled out using two dimensions, colored Doppler, pulsed and continuous wave Doppler in the parasternal long axis, short axis, apical 4 and 2 chamber images and standard methods. Afterwards, M mode echocardiographic records were obtained from the parasternal long axis. The measurements were made and specifically the left ventricle ejection fraction (EF) was recorded.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SSPS for Windows Ver. 13 (Chicago, IL). Chi-square test, student's t test and Mann-Whitney U-test were used where appropriate. A p value <0.05 was considered statistically significant. All data were expressed as mean \pm standard deviation (SD).

Results

The mean age of the epilepsy group was 23.8 \pm 8.2 years that of the control group was 24.1 \pm 6.2 years (p>0.05). In both groups, 8% were female (6 patients and 4 controls). Thus the mean age and sex

Table 1. Age and P-wave duration of epilepsy and control groups

	Epilepsy	Control	P
Age	23.8±8.2	24.1±6.2	NSD*
P max	125.1±0.7	116.8±11.0	NSD
P min	67.3±10.3	66.5±5.5	NSD
PWD	57.6±8.3	46.8±7.1	NSD

*NSD: $p > 0.05$ no significant difference

was similar in both groups. The systolic and diastolic blood pressures were similar between the groups.

In the epilepsy patients, P max was 125.1±0.7 ms, P min 67.3±10.3 ms, and PWD was 57.6±8.3 ms while these values in the control group were 116.8±11.0 ms, 66.5±5.5 ms, and 46.8±7.1 ms respectively and no statistically significant difference was present ($p > 0.05$). PWD was higher in the epileptic patients in every case but no statistically significant difference was shown (Table 1).

Echocardiography was normal both in the patients' and control group, because those persons with additional systemic disease and those diagnosed with cardiac valve disease, left ventricle hypertrophy, congenital heart disease, or heart failure by the echocardiography, were excluded from the study.

Discussion

PWD is a new ECG index. It is defined as the difference between the longest and the shortest P-wave duration recorded from multiple different surfaces ECG leads. PWD is predictive of atrial fibrillation⁶. The present study is the first to evaluate PWD in patients with epilepsy. We found that PWD in epilepsy patients were similar to those of healthy controls.

The risk of sudden unexpected death in epileptic patients (SUDEP) is found to be 24-fold, compared to the normal population. The most common causes of sudden death are cardiac dysrhythmia and pulmonary edema in epileptic children⁷. Cerebral electrical stimulation may cause arrhythmia such as tachycardia, bradycardia, asystole, AV block or ventricular fibrillation⁷. Seizures originating from the insular cortex and amygdala more commonly cause arrhythmia⁸. The incidence of arrhythmia during seizures is 45%, and two-thirds of these are serious rhythm abnormalities⁹. Increased PWD, diseases causing left atrial hypertrophy and volume

load all cause atrial fibrillation and are fairly frequent^{10, 11}.

Akalin et al. investigated P-wave duration and QT dispersion in the pediatric age group⁹. The P-wave duration was found to be unchanged in the epileptic children in comparison to controls, while the QT dispersion was found to be increased. In our study P-wave durations in epilepsy patients were not different from those in the healthy controls. Since this study was conducted on adults, it is different from the study summarized above. Additionally, QT dispersion in adults is another subject that must be investigated in the future.

Sudden death in epilepsy is not always related to seizures. Cardiac autonomic dysfunction, cardiac repolarization disorders (e.g., prolongation or shortening of the QT interval of the ECG), variants in genes which encode ion channels that are expressed both in the brain and the heart and side effects of anti-epileptic drugs may contribute to developing of cardiac dysrhythmias and cardiac autonomic dysfunctions¹².

Nowadays, there is no specific drug clearly associated with SUDEP except for carbamazepine (its rapid decrease or stop) and lamotrigine. Possible cardiac effects of these two antiepileptic drugs attracted much interest¹³.

The long QT syndrome is characterized by hypotensive syncopal attacks. Differential diagnosis of these attacks from seizures is not easy. This syndrome is related to a gene for LQTS, expressing voltage-gated sodium channel associated with ventricular fibrillation and sudden death. This gene is also expressed in limbic areas such as the amygdala and entorhinal cortex. These areas easily develop seizures owing to their low thresholds¹⁴.

Long QT syndrome is a cardiac channelopathy characterized by prolonged myocardial repolarization. QT prolongation causes high risk for syncope, seizures and sudden cardiac death. On the other hand, some cardiac diseases like atrioventricular blocks and long QT syndrome (LQTS) may cause impaired cerebral perfusion presenting with the clinical picture of epilepsy^{15, 16}.

Prolonged QTc interval, causing fatal ventricular tachyarrhythmia, is a risk factor for sudden cardiac death. As we and other studies demonstrate similar results, QT prolongation was found in 6% of seizures and 12% of epilepsy patients¹⁷.

This may be due to the fact that a normal ECG does not exclude the possibility of an intermittent cardiac arrhythmia. Twenty four hours Holter monitoring, longer cardiac monitoring (48 to 72 hours) and external loop monitors, which can be worn for months, increases the sensitivity (10, 20 and 25 per-

cent, respectively). Implanted loop monitors, which can be worn for years, may highlight a diagnosis in up to 50 percent when used correctly. In other words, if the initial cardiac testing is negative, but the suspicion for a cardiac arrhythmia is high, more extensive testing may be needed¹⁸.

As a result, we have shown that PWD is unchanged in epilepsy; thus we conclude that atrial fibrillation and probable microembolism related to this may not be a cause for epilepsy. But, after this preliminary study, large controlled studies are needed.

Our study presents several limitations. The main one is the relatively small number of patients. Using ictal ECG recordings or 24 hours Holter ECG could have increased the sensitivity of our testing. Future work should include the evaluation of inter-ictal and ictal electrophysiological, cardiorespiratory and metabolic variables in a large population of patients, including those with specific syndromes, to further establish the pathophysiological mechanisms of SUDEP.

There was no financial interest.

REFERENCES

1. Part 2 Cardinal manifestations of neurologic disease, Section 4 Epilepsy and disorders of consciousness. In: *Ropper AH, Samuels MA* (eds.). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. The Mc Graw Hill Companies; 2009. p. 303-8.
2. *Rugg-Gunn FJ, Holdright D*. Epilepsy and the heart. *Br J Cardiol* 2010;17:223-9.
3. *Nei M, Ho RT, Sperling MR*. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:542-8.
4. *Dilaveris PE, Gialafus JE*. P wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal AF. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:159-65.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
6. *Kose S, Iyisoy E, Barcin C, et al*. Seasonal variation of P wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol* 2002;35:307-11.
7. *Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al*. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519-25.
8. *Galimberti CA, Marchioni E, Barzizza F, Manni R, Sartori I, Tartara A*. Partial epileptic seizures of different origin variably affect cardiac rhythm. *Epilepsia* 1996;37:742-7.
9. *Akalın F, Tırtır A, Yılmaz Y*. Increased QT dispersion in epileptic children *Acta Pediatr* 2003;92:916-20.
10. *Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Bicer A, Senen K, Sasmaz H, et al*. Effects of long-term beta-blocker therapy on P-wave duration and dispersion in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol* 2005;22;102:33-7.
11. *Ozmen N, Cebeci BS, Kardesoglu E, Atasoyu EM, Unver S, Celik T, et al*. Relationship between P-wave dispersion and effective hemodialysis in chronic hemodialysis patients. *Med Princ Pract* 2007;16(2):147-50.
12. *Bardai A, Lamberts RM, Blom MT, Spanjaart AM, Berdowski J, van der Staal SR, et al*. Epilepsy Is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS One* 2012;7(8):e42749.
13. *Donner EJ*. Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2011;11(2):45-9.
14. *Goldman AM, Glasscock E, Yoo J, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL*. Arrhythmia of heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden death. *Science Translational Medicine* 2009;1:98-106.
15. *Sundar RJ, Parvathy CS, Thomas JM, Sudarsana G*. Congenital Long QT Syndrome presenting as epilepsy. *Indian Pediatr* 2003;40:1201-3.
16. *Şenol MG, Yaşar H, Özdağ F, Toğrol E, Saraçoğlu M*. Long QT Syndrome: a clinical entity resembling epilepsy. *Turk Norol Derg* 2008;14(3):221-4.
17. *Surges R, Scott CA, Walker MC*. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology* 2010;74(5):421-6.
18. *Gupta AK, Maheshwari A, Lokhandwala Y*. Evaluation of syncope: an overview. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2001;1(1):12-22.

RETINALIS IDEGROSTRÉTEG ÉS LÁTÁSFUNKCIÓK AZ MTDNS COMMON DELÉCIÓJA ÁLTAL OKOZOTT PROGRESSZÍV OPHTHALMOPLÉGIA EXTERNA ESETÉBEN

Farzaneh NAGHIZADEH¹, VARGA Edina Tímea², MOLNÁR Mária Judit², HOLLÓ Gábor¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

RETINAL GANGLION CELL LAYER AND VISUAL FUNCTION IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE EXTERNAL OPHTHALMOPLÉGIA CAUSED BY COMMON MTDNA DELETION

Naghizadeh F, MD; Varga ET, MD; Molnár MJ, MD; Holló G, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(9–10):335–341.



Célkitűzés – A mitochondriális betegségek olyan multisztémás kórképek, amelyek gyakran eredményeznek neurooftalmológiai tüneteket is. Azt vizsgáltuk, hogy a progresszív externalis ophthalmoplegia (PEO), a látórendszer érintettsége és a mitochondriális DNS (mtDNS) gyakori mutációi között fennáll-e kapcsolat 55 évesnél fiatalabb betegek esetében.

Módszer – Öt 35 és 53 év közötti, mitochondriális betegségben szenvedő nőbeteget vizsgáltunk. Automata küszöbperimetriával (Octopus G2 teszt), szkennig lézer polarimetriával (GDx-VCC és GDx-ECC) és Fourier-domén optikai koherenciavizsgálattal (RTVue-100 OCT) kiegészített, részletes szemészeti vizsgálatot végeztünk, és elemeztük a vizuális kiváltott válasz (VEP) jellemzőit. A betegektől vett vér- és izommintában az mtDNS gyakori mutációit vizsgáltuk.

Eredmények – Fizikális vizsgálattal minden betegen PEO igazolódott, aminek súlyossága változó volt. A genetikai analízis minden esetben az mtDNS common delécióját igazolta. A szemészeti funkcionális és képalkotó vizsgálatok négy beteg mindkét szemén normális eredménnyel zárultak. Egy betegen ép papilla és látótér mellett csökkent látóélességet, csökkent idegrostréteg-vastagságot és bal oldalon megnyúlt L3 VEP-latenciát észleltünk.

Következtetés – Az mtDNS common deléciója következtében kialakult PEO esetén öt vizsgált betegből négy betegen ép látásfunkciók voltak észlelhetők, és a retinalis ganglionsejtek sokáig épek maradtak.

Kulcsszavak: ophthalmoplegia externa progressiva (PEO), mtDNS common deléció, Fourier-domén optikai koherencia tomográfia, szkennig lézer polarimetria

Aim – Mitochondrial (mt) disorders are metabolic conditions with multiorgan involvement, which often cause neuroophthalmological symptoms. The aim of the study was to investigate the relation between progressive external ophthalmoplegia (PEO), visual pathway and mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in patients younger than 55 years of age.

Methods – Five female patients (35 to 53 years of age) with mitochondrial disease were investigated. Automated threshold perimetry (Octopus G2 test), scanning laser polarimetry (GDx-VCC and GDx-ECC) and Fourier-domain optical coherence tomography (RTVue-100 OCT) were used in addition to detailed ophthalmological examination and evaluation of visually evoked potentials (VEP). Frequent mutations of the mtDNA were investigated in the patients' blood and muscle samples.

Results – PEO of various severity levels was found in all patients, using clinical tests. Genetic testing showed "common deletion" of mtDNA in all cases. For both eyes of 4 patients functional and structural ophthalmic tests had normal results. In one patient decreased visual acuity, reduced retinal nerve fiber layer thickness and prolonged L3 VEP latency time were found without optic disc damage and visual field deterioration.

Conclusion – In 4 of our 5 patients with PEO due to common deletion of mtDNA retinal ganglion cells and visual function remained normal for a long period of life.

Keywords: progressive external ophthalmoplegia (PEO), common deletion of mitochondrial DNA (mtDNA), Fourier-domain optical coherence tomography, scanning laser polarimetry

Levelező szerző (correspondent): Dr. HOLLÓ Gábor; Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika; 1083 Budapest, Tömör u. 25–29. E-mail: hgbudapest@gmail.com

Érkezett: 2012. szeptember 4. Elfogadva: 2013. június 4.

Amitochondriális betegségek olyan multisztémás kórképek, amelyek főként a nagy energiaigényű szöveteket (ideg, izom, endokrin szervek, gastrointestinalis rendszer, vese, szem) érintik. Prevalenciájuk hozzávetőlegesen 1:5000¹. Energetikailag minél aktívabb az érintett szövet, annál több benne a mitochondriális DNS (mtDNS). Az emberi sejtekben a mitochondriumok működését részben a nukleáris DNS (nDNS), részben a mitochondriális genom (mtDNS) szabályozza. Az emberi mtDNS cirkuláris, kettős szálú molekula, mely 16 569 bázispárból áll és 37 ismert gént tartalmaz. Az mtDNS javító (repair) rendszere fejletlen, mivel az nDNS-sel szemben nem rendelkezik protektív hatású hisztonokkal, így a mutagén ágensekkel szemben kifejezetten fogékony. Bármely szabályozó rendszer hibája a maternalisan öröklődő mitochondriális betegségek kialakulásához vezethet. A mitochondriális genom patogén mutációinak naprakész listája a www.mitomap.org honlapon érhető el.

A mitochondriális betegségek diagnosztikájában a genetikai vizsgálatokon kívül kiemelendő az izombiopszia. Szövettanilag tipikus, bár nem patognomikus eltérés, a „ragged red” rostok jelenléte az izomban Gömöri-trikróm festéssel, amit a mitochondriumok kóros subsarcolemmalis és interfibrillaris felhalmozódása okoz².

A mitochondriális betegségek gyakori megnyilvánulása a szem érintettsége. Az ocularis érintettség (a mitochondriális betegség jellegétől függően) megnyilvánulhat a n. opticus, az extraocularis szemizmok, a retina vagy a retrochiasmális látópálya károsodásában, illetve ezek kombinációjában³. A látórendszer érintettségével járó leggyakoribb mitochondriális betegségek a Leber-féle hereditær opticus neuropathia (LHON), a progresszív externalis ophthalmoplegia (PEO), a retinitis pigmentosa, valamint az opticus atrophia, melynek autoszomális domináns, X-hez kötött és a recesszív módon öröklődő típusa ismert. Az utóbbi két csoport is mitochondriális funkciózavar következtében alakul ki, bár a háttérben álló genetikai hibák a nukleáris genomban vannak. A mitochondriális betegségek között gyakori az átfedés, így overlap szindrómák alakulhatnak ki.

A PEO gyakran sporadikus, öröklődhet maternalisan vagy a nukleáris genom károsodása következtében³. Az utóbbi esetén ismert mind domináns, mind recesszív módon öröklődő típus. Tünetei fiatal korban jelentkeznek. A ptosis fokozatosan, évek során alakul ki, mindkét oldalon, az összes extraocularis szemizmot érinti, de nem jár fájdalommal vagy proptosissal. Multisztémás érintettség esetén társulhat endokrinológiai eltéréssel, myopathiá-

val (váz- vagy szívizom-érintettség), neuropathiával, sensorineurális halláskárosodással, ataxiával, spasticitással, encephalopathiával, gastrointestinalis érintettséggel vagy gerincdeformitással⁴.

A PEO differenciáldiagnosztikájában fontos, hogy az LHNO esetén elsődleges a mitochondriális DNS pontmutációja (a pontmutáció az esetek 69%-ában a 11 778., 14%-ban a 14 484., míg 13%-ban a 3460. pozícióban van). A betegség 80–90%-ban férfiakat érint, és majdnem minden esetben egy éven belül mindkét szem érintettségéhez vezet. Az opticus neuropathiák egyéb típusaival szemben jellemző, hogy LHNO-ban a pupilla fényreflexe megtartott, és típusos a scotoma centrális elhelyezkedése. A retinitis pigmentosa diagnosztikájában a szemfenék vizsgálata alapvető. Ennek során észlelhetők a retina középperifériáján és a fő erek mentén kialakuló csontsejt alakú pigmentrögök, a papilla jellegzetes viaszszárga decoloratiója és a kórosan elvékonyodott retinalis artériák. A betegség progresszív, a látótér koncentrikus beszűkülésével, hemeralopiával, végül a centrális látóélesség (visus) fokozatos romlásával jár. Genetikai háttérben több mint 30 gén több mint 100 mutációja ismert, melyek közül leggyakoribb az autoszom domináns retinitis pigmentosa⁵. Retinitis pigmentosa más betegségek részjelensége is lehet (például maternalisan öröklődő Leigh-szindróma, neurogén izomgyengeséggel, ataxiával járó retinitis pigmentosa). Ezek esetében azonban adott genetikai eltérés áll a háttérben. Az opticus atrophia leggyakoribb típusa az autoszom opticus atrophia³. Bár genetikailag heterogén, az esetek többségének háttérben az OPA-1 gén mutációja áll. Egyforma gyakran érint férfiakat és nőket, tünetei az első két életévben kezdődnek, és fokozatosan progrediálnak. Látásromlás ebben a betegségben jelentkezik legkorábban az említettek közül: a betegek 58–84%-ában már 11 éves korra kialakul. A betegség ugyan az esetek 50–75%-ában tovább progrediál, prognózisa azonban még ezt figyelembe véve is jobb, mint LHNO esetén. Hasonló klinikai képet mutat, de eltérő genetikai háttérű az X-hez kötött és a recesszív módon öröklődő opticus atrophia.

Arra kerestünk választ, hogy a külső szemizmok érintettsége mellett károsodnak-e a retinalis ganglionsejtek is olyan, viszonylag fiatal betegek esetében, akik a PEO korai stádiumában vannak, ezért multisztémás tünetegyüttesük klinikai manifestációja még nem szükségszerűen teljes. A retinalis ganglionsejtek és axonjuk állapotát több, egymást kiegészítő módszerrel vizsgáltuk azért, hogy esetleges korai károsodásukat kimutathassuk. A *Fourier-domén optikai koherencia tomográfia* révén a macula lutea területén lévő ganglionsejtek mennyi-

sége és a ganglionsejtaxonokból álló retinalis idegrostréteg vastagsága határozható meg nagy pontossággal és reprodukálhatóan⁶⁻⁸. Ez a módszer olyan morfometriai vizsgálatot tesz lehetővé, melyben a normatív adatbázishoz viszonyított kóros eredmény a ganglionsejtek számának csökkenéséből ered. *Szkenning lézer polarimetriával* (GDx-VCC és GDx-ECC) a retinalis idegrostréteg vastagsága mérhető annak polarimetrás tulajdonsága alapján⁹⁻¹¹. A retinalis ganglionsejt kettősen törő axonja lassulást okoz a megvilágító polarizált lézertény terjedésében, ami lineárisan arányos az idegrostréteg vastagságával. Noha ezt a módszert is a noninvazív morfometriás módszerek közé soroljuk, nem csupán az anatómiai állapotról ad pontos képet. Az axonok polarimetrás tulajdonsága a bennük lévő cilindrikus intracelluláris organellumok (elsősorban a microtubulusok) mennyiségétől és rendezettségétől függ^{12, 13}. Ha tehát az axon beteg, de még nem tűnt el, a polarimetrás jel csökkenhet, azaz szkenning lézer polarimetriával a ganglionsejtaxonok „egészségességéről” kapunk információt. A szkenning lézer polarimetria és az optikai koherencia tomográfia eredménye disszociálhat: például kolchicinnel kezelt szemeken a retinalis idegrostréteg optikai koherenciával ép, szkenning lézer polarimetriával viszont kóros képet mutat¹⁴. A nem retinalis idegrostréteg eredetű zavaró polarimetrás jeleket a GDx-VCC (Glaucoma Diagnostics-Variable Cornea Compensation) módszer csak a szem elülső szegmentumából szűri ki, a GDx-ECC (Glaucoma Diagnostics-Enhanced Corneal Compensation) technika viszont a retina mögötti rétegekből eredő polarimetrás zajt is semlegesíti⁹. Az automata küszöbperimetriás vizsgálat és a VEP-vizsgálat a retinalis ganglionsejtek funkciójának feltérképezésére alkalmas.

Anyag és módszer

Vizsgálatunkba öt olyan felnőtt (életkor 35–53 év) nőbeteget választottunk be, akiknél a vérből vagy izomból izolált DNS vizsgálata során az mtDNS common deléciója igazolódott. A betegek részletes neurológiai és szemészeti vizsgálaton estek át. Érvényes kutatásetikai engedély (TUKEB32-1/2004) alapján, a Helsinki Deklaráció előírásainak megfelelően, a résztvevők önkéntes, írásos beleegyezését követően a standard szemészeti vizsgálatok (visusvizsgálat, a szemmozgások vizsgálata, réslámpás vizsgálat, tágított pupillán át végzett binocularis fundus- és látóidegfő-vizsgálat, az intraocularis nyomás mérése) mellett a következő speciális vizsgálatokat végeztük:

A Fourier-domén optikai koherencia (OCT) vizsgálatot az RTVue-100 készülékkel (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) végeztük (szoftver verzió: 4.0)⁶⁻⁸. A készülék 50 nm sáv szélességű infravörös-höz közeli (840 nm hullámhosszúságú) fényforrást használ. Működési elve interferometrián alapul. A „Glaucoma protocol” segítségével megmértük a macula lutea belső rétegeinek vastagságát (Ganglion Cell Complex, GCC; a retinalis ganglionsejtek mennyiségét jellemző paraméter) és az idegrostréteg vastagságát a papilla körüli 3,45 mm átmérőjű kör mentén. A készülék normatív adatbázisa több mint 800 egészséges, különböző rasszba tartozó, 19–82 év közötti személy adatait foglalja magában. A felvételek minden mérés után minőség-ellenőrzésen estek át: csak megfelelő jelerősségű (signal strength index, SSI >45) regisztrátumot értékelünk.

SZKENNING LÉZER POLARIMETRIA

A szkenning lézer polarimetrás felvételeket a GDx-VCC/ECC készülék (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) felhasználásával végeztük (szoftver verzió: 5.5.1)⁹⁻¹¹. A műszer működési elve a szembe vetített, polarizált lézertény lassulásán alapul (retardáció). Ez arányos az adott pont (pixel) területén a retinalis idegrostréteg vastagságával, amit a retardáció mértéke alapján a szoftver automatikusan meghatároz. A retinalis idegrostréteg az axonok intracelluláris organellumai miatt okozza a polarizált fény lassulását, így a kalkulált vastagság az axon hiánya (a retinalis ganglionsejt pusztulása) és szerkezetének pusztulás előtti károsodása esetén egyaránt csökkent lehet. A nem invazív mérés a papilla nervi optici körüli 3,2 mm átmérőjű ellipszis mentén történik. A GDx-VCC módban a szoftver neutralizálja a szem elülső szegmentumából érkező polarimetrás zajt, a GDx-ECC módban pedig emellett a retina mögötti érkező polarimetrás zajt is kiszűri⁷. GDx-ECC használatára főként nagyfokú rövidlátó és glaucomás szemek esetében van szükség. Kizárólag optimális minőségű felvételeket (quality score, QS >8) elemeztünk. Minden vizsgált szem esetében a készülék mindkét szoftverét (GDx-VCC és a GDx-ECC) használtuk.

AUTOMATA KÜSZÖBPERIMETRÁS VIZSGÁLAT

A látótér vizsgálatát az Octopus 101 perimeter (Haag-Streit AG, Koeniz-Berne, Switzerland) G2 programjával, Dinamic stratégiával végeztük a

centrális 30 fokban a gyártó által meghatározott optikai korrekció alkalmazása mellett. Kizárólag megbízható eredményt (téves pozitív válaszok aránya <20%, téves negatív válaszok aránya <20%) értékeltünk. Ha az első teszt megbízhatósága nem volt megfelelő, ismételt tesztet végeztünk standard körülmények között. Ha a külső szemizmok működési zavara miatt szükséges volt, a felső szemhéjat kiragasztottuk, műkönnycseppet alkalmazunk, és a fejet speciális állásban rögzítettük a fejtartóban.

VIZUÁLIS KIVÁLTOTT VÁLASZ

A vizsgálatok az International Society for Clinical Neurophysiology of Vision 2009-es ajánlása alapján készültek Keypoint Dantec elektrofiziológiai rendszerrel¹⁵. A felületes regisztráló elektródákat (ezüst/ezüst-klorid) a Nemzetközi 10/20-as Rendszer alapján helyeztük az occipitalis cortex fölé O1 és O2 pozícióban, Fz referenssel, Cz földelektrodával, az impedancia 5 kOhm alatt volt. 12×16 mm és 24×32 mm-es fekete/fehér sakktáblamintát alkalmaztunk monocularis ingerléssel az oldalkülönbség kimutatása céljából (1 Hz stimulusfrekvencia, 2×64, reprodukálható válasz átlagolása). A beteg szeme és a monitor közötti távolság 50–150 cm volt. A kapott kiváltott válasz elemzése off-line történt. A VEP-válasz háromkomponensű (N75-P100-N135). Mindhárom hullám latenciáját (L) és az N75-P100 komponens csúcstól csúcsig (peak-to-peak) mért amplitúdóját mértük.

Eredmények

Az öt nőbeteg életkora 33–53 év közötti (átlag: 40,8 év) volt vizsgálatunk idején. A diagnózis felállításakor 37 éves betegünk (1. beteg) a multisztémás érintettséggel járó Kearns–Sayre-betegség tüneteit már hosszabb ideje mutatta: jobb oldali dominanciával ptosis, PEO, testszerte hypotoniás izomzat 4/5-e proximális paresissal, melyhez renyhe reflexek társultak. A klinikai képet bal oldali centrális facialis paresis és a bal oldali végtagok hypaesthesia színezte. Mindehhez kognitív hanyatlás, epilepszia és súlyos vashiányos anaemia társult. Egyik beteg ptosisa 25 éves korában, szülést követően jelentkezett (2. beteg). Ennek hátterében sem a repetitív ingerléses vizsgálat, sem a Tensilon-teszt nem talált myasthenia gravisra utaló eltérést. Kiemelendő, hogy a beteg édesanyjának szintén ptosisa volt. A ptosishoz proximális túlsúlyú tetraparesis, alsó végtagi, térdtől distalis vibrációs hypaesthesia, valamint urge-incontinentia társult. A

mitochondriális myopathiákra jellegzetes neurológiai tüneteket találtuk 3. betegünkénél: micrognathia, hypacusis, ptosis, distalis izomatropia. A 4. beteg neurológiai tünetei 40 éves korában jelentkeztek: ophthalmoplegia externa bal oldali ptosis formájában. Vizsgálatunk idején mindkét szem minden irányban jelentősen csökkent szemmozgás és a korábbi ptosis elleni műtét ellenére a pupillát részben takaró ptoticus szemhéjak voltak észlelhetők. Mindehhez dysphagia, distalis túlsúlyú izomatropia, anxietas, depresszió társultak. A multisztémás érintettségre vegetatív tünetek és váltakozó hypo-/hyperthyreosis utaltak. Egy másik, 40 éves betegünkénél (5. beteg) szintén kiemelendő a multisztémás érintettség (anaemia, obesitas, nephrosis, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis), melynek neurológiai manifesztációjaként myopathia, a neuromuscularis junctio működészavara és polyneuropathia jelentkezett. Valamennyi beteg vér- és izombiopsziás mintájában mitochondriális myopathiára jellegzetes eltéréseket találtunk.

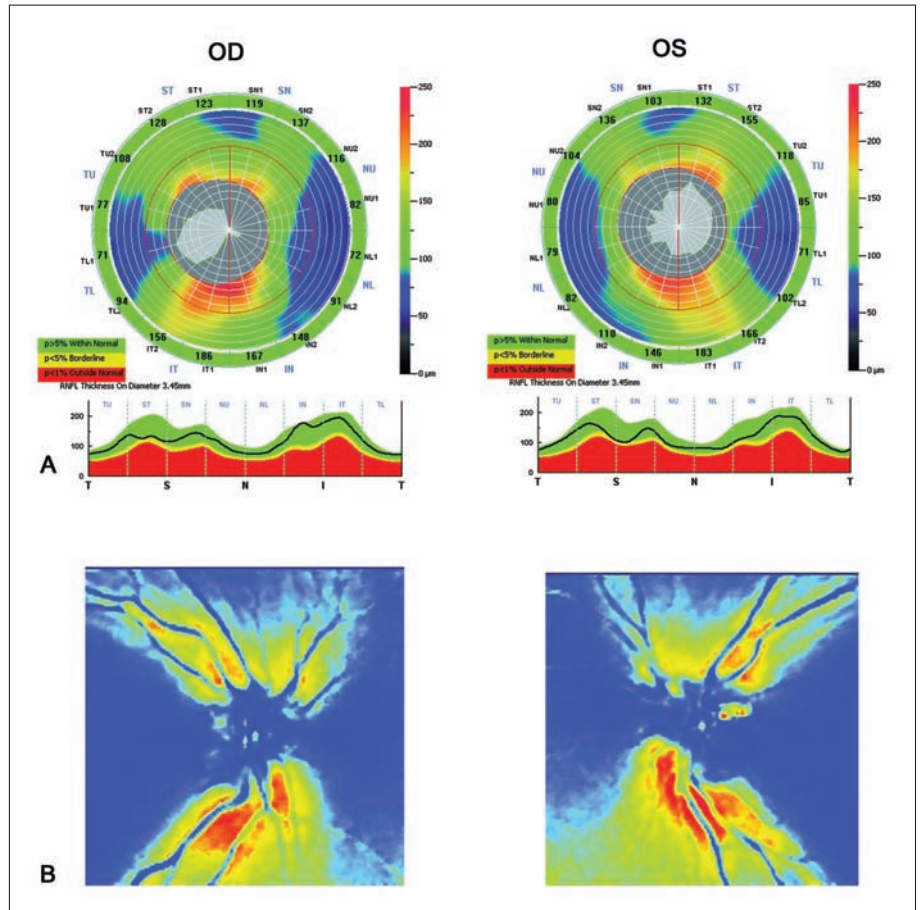
Minden betegnek volt a külső szemizmokat érintő diszfunkciója és ptosisa. Két betegen korábban műtéti ptosiskorrekció történt. A részletes, pupillatágításban végzett szemfenékvizsgálattal a retinitis pigmentosát minden esetben kizártuk. Valamennyi beteg mindkét szemén normális intraocularis nyomást mértünk. Négy beteg látóélessége, látóidegfője, retinalis idegrostrétege (**1. ábra**), a macula területén mért belső retinalis vastagsága (azaz a retinalis ganglionsejtek mennyisége) és retinalis küszöbszenzitivitása az életkori normáltartományban helyezkedett el mindkét szemén. Egyikükénél a vizuális kiváltott válasz (VEP) -vizsgálat nem megfelelő együttműködés miatt nem volt értékelhető. A másik három beteg esetében normális latenciájú és amplitúdójú válaszokat kaptunk szignifikáns oldalkülönbség nélkül.

Egy beteg mindkét szemén csökkent látóélességet, ép papillát és körjelző eltérés nélküli látóteret találtunk. Esetében a retinalis ganglionsejtek mennyiségét jellemző GCC paraméter mindkét szemén normális volt. Jobb szemén Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával superonasalisan csökkent idegrostréteg-vastagságot találtunk, míg a bal szemén ezzel a módszerrel nem mutatkozott eltérés. Szkennning lézer polarimetriával (mind GDx-VCC, mind GDx-ECC módszerrel) mindkét szemén csökkent jelerősséget és számos idegrostnyaláb elvékonyodását tapasztaltuk (**2. ábra**). Az idegrostrétegkárosodás szkennning lézer polarimetriával súlyosabb és diffúzabb volt, mint Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával. A VEP-vizsgálat a latenciák normális abszolút értéke mellett oldalkülönbséget (a bal oldalon megnyúlt L3 latenciát) mutatott ki.

Megbeszélés

Azt vizsgáltuk, hogy a látórendszer érintettsége és az mtDNS gyakori mutációi között fennáll-e kapcsolat 55 évesnél fiatalabb PEO-betegek esetében. E kérdésfelvetés háttérét az adta, hogy korábbi multimodális neurofiziológiai vizsgálataink során a látórendszer érintettségét találtuk olyan mitochondrialis betegek esetében is, akik klinikailag nem panaszkodtak látászavarra¹⁶. Az irodalmi adatok alapján PEO esetén a progresszív externalis ophthalmoplegia mellett a leggyakoribb szemészeti tünet a retinitis pigmentosa³. A ganglionsejtek károsodását korábban csak egyes olyan mitochondrialis betegségekkel kapcsolatban írták le, amelyek a látóélesség folyamatos, fájdalommentes csökkenését és azt követően opticus atrophia kialakulását eredményezték¹⁷. A mitochondrialis betegségek klaszifikációja és a betegség progressziójának megítélése szempontjából fontos, hogy kimutassuk a látópálya azon érintettségét is, melyre a rutin neurológiai vizsgálat nem derít fényt. Ehhez szükséges lehet a vizsgálatok későbbi megisméltése. Fontos, hogy egy adott betegségfenotípus kialakításában a genotípuson kívül a környezeti tényezők is jelentős szerepet játszanak. Erre utal *Kirkman* vizsgálata, melyben kimutatták, hogy *Leber-féle* hereditaer opticus neuropathiában a látásvesztés korábban jelentkezik dohányzó és alkoholt rendszeresen fogyasztó betegek esetében¹⁸. A táplálkozással kapcsolatos súlyosbító környezeti tényezők közül kiemelendő a B_{12} -vitamin hiánya¹⁹. Ez az 1. beteg esetében szerepet játszhatott a súlyos anaemia kialakulásában, bár retinalisidegrostréteg-károsodása és retinalisganglionsejt-károsodása ennek a betegnek a vizsgálat idején nem volt.

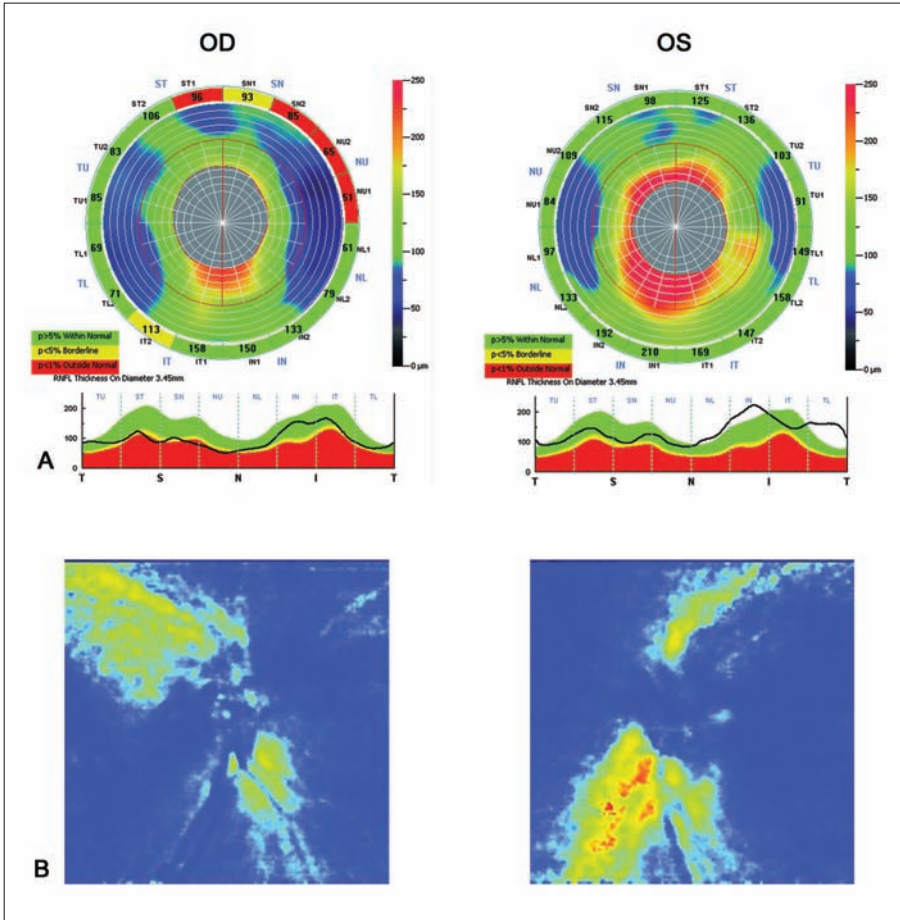
A retinalis ganglionsejt hosszú axonjának működéséhez megfelelő energiaellátásra van szükség, ennek hiányában apoptózis következik be, és a látás károsodik^{14, 20}. Az mtDNS mutációi éppen ezért kockázatot jelenthetnek a retinalis ganglionsejt túlélése szempontjából. A környezeti súlyosbító hatások elkerülése érdekében fontos felhívni a betegek figyelmét a mitochondriumot károsító hatások



1. ábra. Ép retinalis idegrostréteg mindkét szemem (3. beteg). **A** Fourier-domén optikai koherencia vizsgálat (RTVue-OCT), **B** Szkenning lézer polarimetriás vizsgálat (GDx-ECC)

(dohányzás, alkohol, cianidtartamú ételek) kerülésére. Az 1335 forrásmű alapján készült, 2012-ben publikált Cochrane-tanulmány alapján bizonyíték ugyan nincs az állapotromlást lassító táplálékkiegészítő készítmények hatékonyságára, de egyesek potenciálisan ígéretesek lehetnek. Ilyenek a nagy dózisú koenzim Q10, a szabadgyök-fogók és az α -liponsav²¹. Természetesen elengedhetetlen és a betegek életminőségét jelentősen javítja a ptosis vagy strabismus műtéti korrekciója, diabetes mellitus esetén a megfelelő diéta betanítása és az anti-diabetikus kezelés beállítása is.

Noha vizsgálatunkban mind az öt nőbetegen ptosis és a külső szemizom mozgáskorlátozottsága mutatkozott, négyen mindkét szemem normális korrigált látóélességet és látóteret, ép látóidegfőt, idegrostréteget és belső macularis vastagságot mutattak. Hármuk esetében a VEP-vizsgálat is negatív eredményt adott (egy beteg VEP-vizsgálata az együttműködés zavara miatt nem volt értékelhető). Ez a négy beteg tehát a retinalis ganglionsejtek, valamint



2. ábra. Károsodott retinalis idegrostréteg (5. beteg). **A** Mérsékelt retinalis idegrostréteg-károsodás a jobb szemén és normális idegrostréteg a bal szemén Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával (RTVue-OCT). **B** Diffúz és jelentős idegrostréteg-károsodás mindkét szemén szkennig lézer polarimetriával (GDx-ECC). A jobb szemén a károsodás kiterjedtebb és súlyosabb, mint a bal szemén

a látópálya további szakasza szempontjából károsodásmentes volt.

Egy beteg ezzel szemben csökkent látóélességet és a retinalis idegrostréteg károsodását mutatta mindkét szemén. Noha esetében sem a papilla, sem a látótér nem mutatott körjelző eltérést, és a ganglionsejtek mennyisége sem csökkent kimutathatóan, a VEP-vizsgálat szignifikáns oldalkülönbséget (bal oldalon megnyúlt latenciát) mutatott. Az idegrostréteg károsodása lényegesen súlyosabb és kiterjedtebb volt szkennig lézer polarimetriával, mint Fourier-domén optikai koherencia tomográfiával, ami arra utal, hogy a károsodás nem elsősorban az axonok (és sejttestük, a retinalis ganglionsejt) elvesztése, hanem az axon belső szerkezetének megváltozása miatt következett be. Szkennig lézer polarimetria során a mérési információt (a retardációt) az axon intracelluláris organellumainak meny-

nyisége és rendezettsége biztosítja. Ennek fenntartása energiaigényes folyamat²⁰. Ha a retinalis ganglionsejtben bármilyen okból energiadeficit keletkezik, a normális intracelluláris szerkezet az axonban felbomlik, ami polarimetriával a mért retardáció csökkenését eredményezi^{10–14}. Úgy véljük, ezen PEO-betegünk esetében is ez a helyzet állt fenn, amiben a mitochondrialis betegség eredetű diabetes mellitus is szerepet játszhatott. A diabeteses látóideg-károsodás ugyanis független a diabeteses retinopathia kialakulásától, és időben megelőzheti azt²². A tisztán anatómiai információt biztosító optikai koherencia tomográfiás vizsgálat eredménye arra utal, hogy a retinalis ganglionsejtek és axonjaik nagy része még megtartott volt. Ezzel szemben a szkennig lézer polarimetriával talált kétoldali kiterjedt jelcsökkenés és a VEP eltérése a ganglionsejtek és az axonok károsodására utal. Az optikai koherencia tomográfiás és a szkennig lézer polarimetriás eredmény ellentmondása csupán látszólagos: az utóbbi eljárással a retinalis ganglionsejt diszfunkciója korán, még a mérhető axonvesztés kialakulása előtt kimutatható¹⁴, ezért a jelen esetben értékesebb információt biztosít. Ma még nem lehet véleményt kialakítani arról,

hogy a kép idővel progrediál-e, és az idegrostréteg károsodása axonvesztéshez vezet-e, avagy hullámzó állapotként időszakos javulás mutatkozik-e axonvesztés nélkül, ingadozó polarimetriás mérési eredmények mellett.

Eredményeink összefoglalóan azt mutatják, hogy az mtDNS egyes gyakori mutációi által kiváltott progresszív externalis ophthalmoplegia 55 éves kor előtt nem feltétlenül jár a látórendszer érintettségével. Amennyiben azonban a retinalis ganglionsejtek károsodnak, a károsodás nem elsősorban sejtpusztulásban, hanem az energiaellátás zavarának betudható intracelluláris struktúraváltozásban nyilvánulhat meg. Bár betegek közül csupán egy személyen mutattunk ki retinalis axonkárosodást, a további obszervációt szükségesnek tartjuk. PEO-ban ugyanis az anaemia, a diabetes és az egyéb szervi manifesztáció kapcsán létrejövő anyagcsere-

és energiaellátási zavar következtében az axonkárosodás a későbbiekben kialakulhat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozunk Boldizsár Józsefné neurofiziológiai asszisztensnek a vizuális kiváltott válasz vizsgálatok elvégzéséért. Varga Edina Tímea és

Molnár Mária Judit munkáját a Magyar–Szingapúri TÉT pályázat támogatta.

ÉRDEKÜTKÖZÉS

Holló Gábor a Zeiss Inc. és az Optovue Inc. konzulense. A többi szerzőnek nincsen vonatkozó CR viszonya.

IRODALOM

1. Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders – past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659:115-20.
2. Reichmann H, Vogler L, Seibel P. Ragged red or ragged blue fibers. *European Neurology* 1996;36:98-102.
3. Fraser JA, Bioussé V, Newman N. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:299-334.
4. McFarland R, Turnbull DM. Batteries not included: diagnosis and management of mitochondrial disease. *J Intern Med* 2009;265:210-28.
5. Rossmiller B, Mao H, Lewin AS. Gene therapy in animal models of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Vis* 2012;18: 2479–2496.
6. Garas A, Vargha P, Holló G. Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010;117:738-46.
7. Garas A, Vargha P, Holló G. Diagnostic accuracy of nerve fiber layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye* 2011;25:57-65.
8. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure – function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4646-51.
9. Tóth M, Holló G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarization pattern. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1139-42.
10. Tóth M, Holló G. Increased long-term measurement variability with scanning laser polarimetry employing enhanced corneal compensation: an early sign of glaucoma progression. *J Glaucoma* 2008;17:571-7.
11. Bowd C, Tavares IM, Medeiros FA, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness and visual sensitivity using scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Ophthalmology* 2007;114:1259-65.
12. Zhou Q, Knighton RW. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer. *Appl Opt* 1997; 36:2273-85.
13. Huang XR, Knighton RW. Microtubules contribute to the birefringence of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4588-93.
14. Fortune B, Wang L, Cull G, Cioffi GA. Intravitreal colchicine causes decreased RNFLT birefringence without altering RNFL thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:255-61.
15. Deuschl G, Eisen A (eds). Recommendation for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology 1999. Chapter 1.1 and 1.2 (pp. 3-14) and Chapter 2.2 (pp. 53-61).
16. Molnár M, Hidasi E, Gulyás B, Valikovics A, Molnár S, Mechler F. Correlative multimodal functional assessment of mitochondrial disorders. A potential tool for prognosis. *Muscle & Nerve* 1998;21(S7):S176.
17. Mattman A, Sirrs S, Mezei MM, Salvarinova-Zivkovic R, Alfadhel M, Lillquist Y. Mitochondrial disease clinical manifestations: An overview. *BCM J* 2011;53:183-7.
18. Kirkman M, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132:2317-26.
19. Pott JWR, Wong KH. Leber's hereditary optic neuropathy and vitamin B12 deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1357-9.
20. Nickels RW. The cell and molecular biology of glaucoma: mechanisms of retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2476-81.
21. Pfeiffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18:CD004426.
22. Adams AJ, Barse MA. Retinal neuropathy precedes vasculopathy in diabetes- based opportunity for early treatment intervention. *Clin Exp Optom* 2012;95:256-65.

PROSTHODONTIC TREATMENT OF AN EDENTULOUS EPILEPTIC PATIENT WITH AN IMPLANT-RETAINED OVERDENTURE. A CASE REPORT

Katalin KÁROLYHÁZY¹, Péter SCHMIDT¹, Sándor BOGDÁN², Péter HERMANN¹, Zsuzsanna ARÁNYI³

¹Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Semmelweis University, Budapest

²Department of Oral Surgery, Faculty of Dentistry, Semmelweis University, Budapest

³Department of Neurology, Semmelweis University, Budapest

FOGATLAN EPILEPSZIÁS BETEG KEZELÉSE IMPLANTÁTUMRÖGZÍTÉSŰ FOGPÓTLÁSSAL

Károlyházy K, DDS, PhD; Schmidt P DDS; Bogdán S DDS; Hermann DDS, MD P; Arányi Zs, DMS, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(9–10):342–346.

Az esetismertetés teljesen fogatlan, mentálisan retardált epilepsziás beteg implantátumrögzítésű overdenture típusú fogpótlás segítségével történő kezelését írja le. A terápia-rezisztens epilepszia miatt, mely gyakori grand mal rohamokkal és komplex parciális rohamokkal járt együtt, a beteg – a maxilla és a mandibula nagymértékű atrófiája ellenére – stabil, jó rögzítettségű, teljes kivehető lemezes fogpótlás tervezését igényelte.

A maxilla csekély csontmennyisége csupán két implantátum behelyezését tette lehetővé a szemfogak területére, a protokollban leírt négy implantátum helyett.

A hosszú távú visszarendelés során a beteg rágóképessége kielégítő volt.

Kulcsszavak: fogimplantátum, fogatlan, epilepszia, rögzítés, overdenture

This report describes the treatment of a completely edentulous, mentally retarded patient with epilepsy with an implant-retained overdenture, anchored by a locator system. The intractable epileptic condition of the patient with frequent grand mal seizures and complex partial seizures required a stable, well retained prosthesis, however the maxilla and the mandible were severely atrophied. The bone volume of the maxilla allowed the placement of only two implants at the region of the canines, compared with the generally required four. On long time recall, after one year, patient's chewing ability was satisfactory.

Keywords: dental implant, edentulous, epilepsy, locator, overdenture

Correspondent: Dr. Katalin KÁROLYHÁZY DDS, PhD,
Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Semmelweis University;
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 47. Phone: (06-1) 338-4380, fax: (06-1) 317-5270,
e-mail: karolyhazy.katalin@dent.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2013. március 13. Elfogadva: 2013. szeptember 10.

www.elitmed.hu

Epilepsy is a common neurologic disorder affecting 50 million people worldwide. Its prevalence reaches 1% in developed countries^{1,2}. Epilepsy is characterized by various types of recurrent seizures, some of which are associated with loss of consciousness³.

In almost all aspects of oral health and dental status, patients with epilepsy showed a significantly worse condition, as compared to the non-epileptic,

general population. The observed difference is due to a combined effect of neglected oral hygiene and dental care, and seizure related oral cavity injuries and increased exertion on the teeth⁴. Furthermore, anti-epileptic drugs are associated with side-effects, which may include oral complications, such as gingival overgrowth, xerostomia, and fungal infections⁵. Overall, patients with epilepsy have an increased risk for losing teeth, which are less fre-

quently replaced and become edentulous at a younger age than healthy controls⁶. According to the data of *Buck et al.*⁷, 24% of seizure related injuries involve the head and neck region with tooth injury and tooth loss. Fixed prostheses are thus preferred over removable partial dentures, depending on the type and frequency of seizures, because of the risk of foreign body ingestion or aspiration. If a removable denture is unavoidable, than a metal base is recommended to minimize the risk of fracture⁸.

Dental implants may be indicated when the missing teeth need to be replaced, or a complete denture requires stabilization. *Cune et al.*⁹ examined patients with severe refractory epilepsy and additional motor and/or intellectual disabilities over an observational period of 16 years. The probability of functional implant survival was estimated to be 97.6%, which can be considered as an excellent result. Nevertheless, oral hygiene was inadequate in around 72% of implants. Presently, available evidence is insufficient to decide whether implant treatment in patients with epilepsy is feasible or contraindicated. However, some authors advocate the preference of conventional dentures or fixed partial dentures over endosseous dental implants¹⁰.

Edentulous patients with severe maxillary or mandibular atrophy experience problems with dentures, due to lack of stability and retention, which leads to the deterioration of chewing ability. Endosseous implants, to which an overdenture can be attached, may solve this problem and represent a cost-effective treatment¹¹. In a comparative study, *Kleis et al.*¹² found that the locator-attachment system with double retention showed a higher rate of prosthodontic maintenance than ball attachments. No significant difference in patients' oral health-related quality of life and biologic parameters was observed.

The aim of treatment described in this case report was to provide a completely edentulous epileptic patient with two implant-retained maxillary and mandibular overdentures anchored by locator system. Placement of more than two dental implants in the anterior maxillary region would have been possible only by a bone-splitting technique and augmentation, which was refused by the patient.

Case report

A 43-year-old woman with a history of refractory epilepsy presented to the Department of Prosthodontics with a completely edentulous dental status. She was mentally retarded due to perinatal asphyxia. Symptomatic epilepsy started in her teenage years, characterized by frequent seizures, including

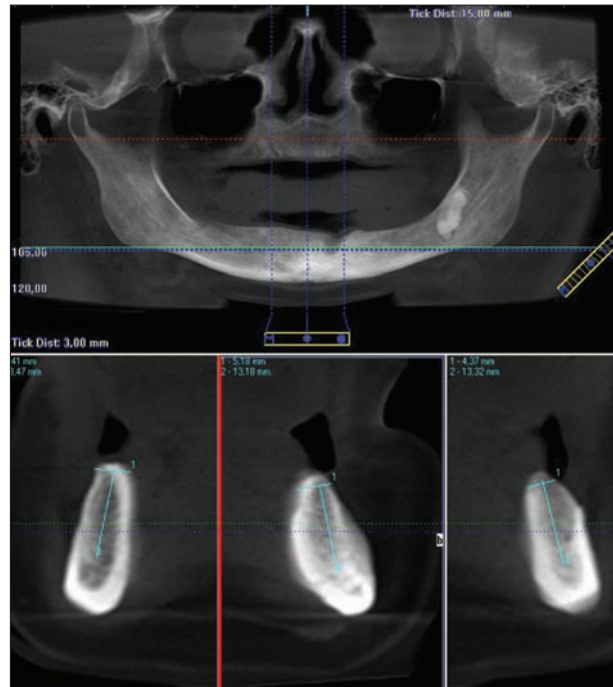


Figure 1. The height of both the maxillary and mandibular alveolar processes was extremely reduced in a 43-year-old patient with epilepsy (CBCT)

weekly simple and complex partial seizures, and grand mal seizures approximately every six months. The patient was on carbamazepine (600 mg *tid* daily) and clonazepam (0.25 mg *tid* daily). She was also treated for hypertension with enalapril (5 mg *bid* daily), for cardiac arrhythmia with metoprolol tartarate (25 mg *bid* daily), and hypercholesterolemia with atorvastatin (10 mg *qd* daily).

The patient had no dental prosthesis previously. Due to the severe maxillary and mandibular atrophy, sufficient or at least an average retention and stability of a complete denture was not to be expected (**Figure 1**). Because of her refractory epilepsy, retention was required and this was planned to be achieved by an implant-retained overdenture. However, the placement of more than two implants in the maxilla - as generally at least four implants are required - would have been possible only by bone-splitting technique and augmentation, which was refused by the patient (**Figure 1**). Therefore, at the Department of Oral Surgery only two dental implants Replant (Implant Direct^{LLC} Implant Direct Sybron International, Zürich, Switzerland) were placed in general anesthesia in the maxilla and mandible, each of them at the region of the canines (**Figure 2**). The length of each implant was 13 mm, the platform had a diameter of 4.3 mm in the maxilla, and 3.5 mm in the mandible. The cavity of the

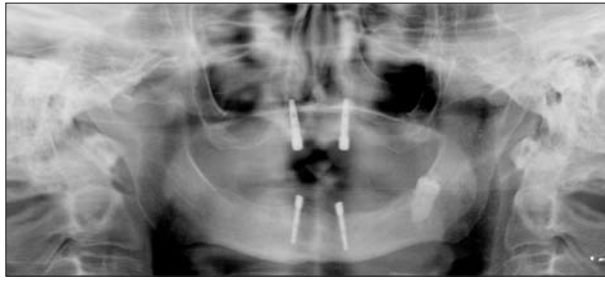


Figure 2. Panoramic radiograph of the endosseous dental implants in the maxilla and mandible

implant screw was widened with a Nobel Ag osteotome (Nobel Biocare AG, Göteborg, Sweden), because of narrow and soft (D_3 , D_4)¹³ bone quality. The oral cavity was disinfected by rinsing with 0.2% chlorhexidine digluconate (GlaxoSmithKline, Brentford, UK) 3-4 times a day. To avoid postoperative complications and pain, clindamycin (300 mg *qid* daily) was given for five days, and diclofenac (50 mg) as required.

Extraction of a retained left mandibular wisdom tooth was not planned taking into account the patient's age and lack of complaints (**Figure 2**). The left mandibular canine was extracted approximately six months earlier, its remineralized region is seen on the panoramic radiograph (**Figure 2**).

After a 5.5 month-long osseointegration period, the four healing screws were inserted into the implants, forming and shaping the keratinized gingiva for two weeks. The depth of gingiva was 3 mm in the maxillary and 4 mm in the mandibular implants. The appropriate size of the neck of the locator abutments was chosen. For the screwing in of the locator abutments, a torque wrench was used to achieve a maximum seating force of 30 Ncm and to prevent screw loosening. The combination of interior and exterior retention provides a greater retention area than ball attachments, and ensures longest implant survival. Locator caps with black processing males were inserted into each locator abutment, and anatomical impressions were taken using hard silicon putty Zeta Plus (Zhermack SgA, Badia Polesina, Rovigo, Italy) (**Figure 3**). The borders of clear acrylic special trays Meliodent (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) were outlined on the primary impressions. The locator caps were reseated into each locator abutment, and mucostatic secondary impressions were taken with soft silicone impression material Oranwash (Zhermack SgA, Badia Polesina, Rovigo, Italy). It was casted with class IV stone Begostone Plus (Bego, Brema, Germany), and the borders of the metal baseplate were outlined on the cast. Due the refractory epilep-



Figure 3. Locator caps with black processing males were inserted into the locator abutments during the primary and secondary impression procedure



Figure 4. Metal baseplates on the working casts. Strengthening was necessary to avoid fracture during epileptic seizures

sy and in order to avoid fractures, a metal base was deemed necessary (**Figure 4**). Wax rims were placed on the metal baseplates, and the horizontal



Figure 5. Occlusal rims with metal arrow in the middle. Determination of the horizontal and vertical dimension of OVD



Figure 7. The definitive maxillary denture was palatally reduced because of an increased gag reflex

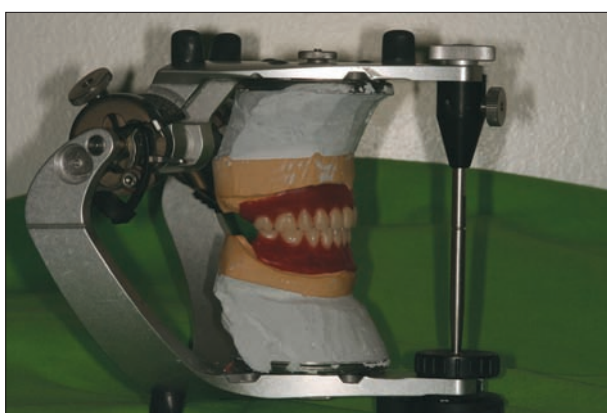


Figure 6. Trial dentures in Protar 5.b. articulator



Figure 8. Definitive implant-supported prosthesis in function for over 12 months

and vertical dimensions of the centric occlusion were determined (**Figure 5.**). With the help of a face-bow, the rims were fixed into a KaVo Protar 5.B. articulator (KaVo dental GmbH, Biberach, Germany), and a bilaterally balanced occlusion was established (**Figure 6.**). The definitive baseplate was reduced palatally because of an increased gag reflex sensitivity (**Figure 7.**). The locator male was placed by the dentist directly in the patient's mouth, and fixed with a self-curing acrylic resin Meliodent (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) into the recess of the base. A white block-out spacer was first placed over the head of each locator abutment, to block out the immediate surrounding area. This allowed the full resilient function of the pivoting metal denture cap. The dentures in centric occlusion were maintained in passive condition, without pressing the soft tissues. After the acrylic resin was cured, a white colored replacement nylon male was placed into the maxillary denture, and a red colored replacement nylon male was placed into the man-

dibular denture to correct the divergence of implants, which was over 10° in the mandible in the present case (**Figure 7.**).

As a good oral hygiene is essential for implant success, the patient and her husband were taught how to clean the implants thoroughly by an end-tufted toothbrush, superfloss and water. The importance of a follow-up examination after three months was explained to the patient in order to detect early any tilting of the dentures and to prevent dislodgement of the implants. Patient compliance was good, as she appeared for regular follow-up.

The cost of dental implants and prosthesis was covered by the Hungarian National Health Insurance Fund (**Figure 8.**).

Summary

Prosthetic treatment of edentulous patients with epilepsy in some cases involve implant-retained

overdentures in order to achieve better denture stability, which has a positive influence on the patient's quality of life. As a compromise, the num-

ber of maxillary implants had to be reduced. The importance of regular dental follow-up and adequate oral hygiene was emphasized.

REFERENCES

1. *Hauser WA, Annegers JF*. Epidemiology of epilepsy In: *Laidlaw J, Richens A, Chadwick D* (eds.). A textbook of epilepsy. Edinburgh: Livingstone; 1993. p. 23-45.
2. *Annegers JF*. The epidemiology of epilepsy In: *Wyllie E* (ed.). The treatment of epilepsy: Principles and practice. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 165-72.
3. *Aragon C.E, Burner JG*. Understanding the patient with epilepsy and seizures in the dental practice. *I Can Dent Assoc* 2007;73:71-6.
4. *Károlyházy K, Kovács E, Kivovics P, Fejérdy P, Arányi Zs*. Dental status and oral health of patients with epilepsy an epidemiological study. *Epilepsia* 2003;44:1103-8.
5. *Stoopler ET, Sollecito TP, Greenberg MS*. Seizure disorders: Update of medical and dental considerations. *Gen Dent* 2003;51:361-6.
6. *Károlyházy K, Kivovics P, Fejérdy P, Arányi Zs*. Prosthodontic status and recommended care of patients with epilepsy *J Prosthet Dent* 2005;93:177-82.
7. *Buck D, Baker GA, Jacoby A, Smith DF, Chadwick DW*. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:439-44.
8. *Sander BJ, Weddel JD, Dodge NN*. Managing patients who have seizure disorders: Dental and medical issues. *J Am Dent Assoc* 1995;126:1641-7.
9. *Cune MS, Strooker H, Reijden WA, Putter C, Laine ML, Verhoeven JW*. Dental implants in persons with severe epilepsy and multiple disabilities: a long-term retrospective study. *Quintessence* 2009;24:534-40.
10. *Sugerman PB, Barber MT*. Patient selection for endosseous dental implants: oral and systemic considerations. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 2002;17:191-202.
11. *Naert I, Alsaadi G, Quirynen M*. Prosthetic aspects and patient satisfaction with two-implant-retained mandibular overdentures: A 10-year randomized clinical study. *Int J Prosthodont* 2004;17:401-10.
12. *Kleis WK, Kämmerer PW, Hartmann S, Al-Nawa B, Wagner W*. A comparison of three different attachment systems for mandibular two-implant overdentures: One year report. *Clin Impl Dentistry and Related Res* 2010;12:209-18.
13. *Misch CE, Judy KWM*. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *Int J Oral Implant* 1987;4:7-13.

SZIGNÁLFELISMERŐRÉSZECSCKE-ELLENES AUTOANTITEST-POZITÍV MYOPATHIA

BODOKI Levente¹, VINCZE Melinda¹, HORTOBÁGYI Tibor², GRIGER Zoltán¹, CSONKA Tamás²,
DANKÓ Katalin¹

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet,
Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

ANTI-SIGNAL RECOGNITION PARTICLE AUTOANTIBODY POSITIVE MYOPATHY

Bodoki L, MD; Vincze M, MD; Hortobágyi T, MD;
Griger Z, MD; Csonka T, MD; Dankó K, MD
Ideggyogy Sz 2014;67(9-10):347-353.



Az idiopathiás gyulladós myopathiák szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Összeállításunk tárgya az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban jelentkező myositisszociált és myositisspecifikus autoantitestek, azok közül is az anti-SRP antitestek. Az antitesthez kapcsolt autoimmun myopathiás esetek között anti-SRP autoantitest-pozitív myositiseket is igazolni tudunk. Cikkünkben leírjuk a szignálfelismerő részecske szerepét, utalunk szerkezetére és a fehérjeszintézisben betöltött funkciójára. Áttekintjük, hogyan azonosították a nekrotizáló autoimmun myopathiát, milyen különbségeket írtak le a klasszikus polymyositis esetekkel összevetve. Mint látni fogjuk, az anti-SRP titerrel korrelál a betegség aktivitásával. Irodalmi példákkal szolgálunk a betegség gyermekkori megjelenésére, és további ritka esetekre is. Közleményünk végén egy saját esetünket is leírjuk, ezzel is szeretnénk a figyelmet felhívni a betegség fontosságára.

Kulcsszavak: myositisspecifikus autoantitestek, szignálfelismerő részecske, nekrotizáló autoimmun myopathia

The idiopathic inflammatory myopathies are systemic, autoimmune diseases characterized by proximal symmetrical muscle weakness. We review the myositis-associated and myositis-specific autoantibodies, among them the anti-SRP autoantibody. Among those autoimmune myopathy cases, that are associated with autoantibodies, we can detect anti-SRP autoantibody positive myositis cases. We describe the role of signal recognition particle, also its structure and role in protein biosynthesis. We review how the necrotizing autoimmune myopathy is identified, what kind of differences are presented in relationship with the classical polymyositis cases. As we will see the anti-SRP titer correlates with the activity of the disease. We serve some examples from the literature how the disease looks in the childhood and also some rare cases from the literature. At the end of our review we present a case report to draw attention to the importance of the disease.

Keywords: myositis-specific autoantibodies, signal recognition particle, necrotizing autoimmune myopathy

Levelező szerző (correspondent): Dr. BODOKI Levente, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék; 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: bodoki.levente@gmail.com

Érkezett: 2012. december 5. Elfogadva: 2013. február 19.

www.elitmed.hu

Cikkünkben a myositisspecifikus autoantitestek közé tartozó anti-SRP antitestekkel, illetve a nekrotizáló autoimmun myopathiával foglalkozunk. Az antitesthez kapcsolt autoimmun myopathiás esetek között ugyanis anti-SRP-autoantitest-pozitív myositiseket is igazolni tudunk. Célunk áttekinteni a téma nemzetközi és hazai irodalmát, felhívva a figyelmet a diagnosztika nehézségeire és a lefolyás súlyosságára. Szem előtt tartjuk a klinikai tüneteket is, rávilágítunk, miben egyezik és miben tér el ez a kórkép a „klasszikus” gyulladós myo-

pathiáktól. Mindezt esetbemutatóval is alátámasztjuk, saját betegünk anamnézisében, betegségének diagnosztizálásán és szövettani képén keresztül megjelenítve a kórképet a gyakorlatban.

Autoantitestek a myositisekben

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás, krónikus, immunmediált betegségek, melyeket progresszív proximális izomgyengeség jelle-

mez. Közéjük tartozik a primer, felnőttkori polymyositis (PM), a primer, felnőttkori dermatomyositis (DM), a gyermekkori (juvenilis) myositis (JPM, JDM), az overlap myositis (OM), a tumorasszociált myositis (CAM), a zárványtestes myositis (IBM) és az egyéb típusú myositisek (amyopathiás dermatomyositis, eosinophil myositis, giant cell myositis stb.). Ritka betegségek, incidenciájuk 0,1–1/100 000 lakos/év. A férfi-nő arány 1:2. A diagnosztizálás mindmáig a *Bohan* és *Peter* által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik¹. Ide tartozik 1. az izomgyengeség, 2. a pozitív izombiopszia, 3. az izomenzimek emelkedése, 4. az elektromiográfián a myopathiás triász megléte és 5. a jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A kóredetben mindenképpen felmerül a genetikai tényezők szerepe. Erre utalnak az etnikai különbségek és a HLA-asszociáció is. Az autoimmun eredetet támasztják alá a celluláris és humorális immunitás kóros eltérései.

Az idiopathiás gyulladással járó izombetegségekben jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani: a myositisasszociált és a myositisspecifikus autoantitestekre. A myositisasszociált autoantitestek (MAA) – anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1, U2, U3-RNP, anti-SSA, anti-SSB – azokban a betegekben azonosíthatók, akik overlap myositisben szenvednek, tehát myositisük más kötőszöveti betegséggel is társul. Ezzel szemben, a myositisspecifikus autoantitesteket (MSA) kizárólag idiopathiás inflammatorikus myopathiákban találjuk meg, és ezek a sejtek citoplazmájában és sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. Myositisasszociált vagy myositisspecifikus autoantitestek a betegek 90%-ában jelen vannak. Az MSA-k vezető szerepet játszanak azoknak a kóros immunfolyamatoknak a lejátékozásában, melyek myositishez vezetnek. Erre utal, hogy MSA-ja a betegek 30%-ának van, csak egy MSA-ja van minden betegnek, az MSA a betegség megjelenése előtt már hónapokkal igazolható lehet, a szérumszintek korrelálnak a betegség aktivitásával és az MSA eltűnése a komplett remisszió jele.

Az utóbbi néhány évben az MSA-n belül is elkülönítenek két csoportot. A „klasszikus, tradicionális” MSA-k – anti-Jo-1, anti-SRP, anti-Mi-2 – a felnőtt IIM-esetek 40-50%-ában megtalálhatók. Az „újabb” MSA-k közé tartozik az anti-p155/140, az anti-SAE, az anti-CADM-140, az anti-p140 és az anti-200/100. Az MSA-k és célantigénjeik vizsgálata a klinikai tüneteken kívül más irányból is megközelíthető: megállapítható, milyen környezeti és immunogenetikai tényezők állnak, állhatnak az adott alcsoport kialakulásának hátterében (például daganatos betegség, ultrabolya sugárzás, vírusfertőzés, korábbi statinkezelés stb.). A myositisspecifikus

RÖVIDÍTÉSEK

CAM: cancer associated myositis, tumoral társult myositis
CK: kreatinkináz
DM: dermatomyositis
EMG: elektromiográfia
HLA: humán leukocyaantigén
HMGCR: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coa-reduktáz enzim
IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis
IIM: idiopathiás inflammatorikus myopathia
ILD: interstitialis tüdőbetegség
JDM: juvenilis dermatomyositis
JPM: juvenilis polymyositis
MAA: myositisasszociált autoantitestek
MHC: major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex
MSA: myositisspecifikus autoantitestek
NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia
OM: overlap myositis
PM: polymyositis
SRP: signal recognition particle; szignálfelismerő részecske

autoantitestek különösen fontosak a gyakorlat szempontjából, mert az utóbbi évek tanulmányai rámutattak, hogy az egyes MSA-k által meghatározott kórképek tüneteikben, prognózisukban és a kezelésre adott válaszukban is különböznek egymástól. Mindez szükségessé tenné egy minden eddiginél átfogóbb immunszerológiai klasszifikáció felállítását. Az ilyen irányú kutatások alapján egyre több alcsoportba lehet sorolni a betegségeket, ami a patogenezis jobb megértésén túl adekvát terápia bevezetését is lehetővé tenné.

Nekrotizáló autoimmun myopathia és szignálfelismerő részecske

A nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) klinikailag a proximális végtagizmok szubakutan fellépő szimmetrikus gyengeségével, emelkedett kreatinkinázszintekkel, az elektromiográfián pedig myopathiára jellemző jelekkel írható le². *Liang* és *Needham* 2011-es tanulmánya szerint a nekrotizáló autoimmun myopathiáknak a következő alcsoportjait lehet elkülöníteni: 1. antitesthez kapcsolt NAM, 2. kötőszöveti betegségekkel és más autoimmunitással összefüggő NAM, 3. statin által kiváltott NAM, 4. vírusfertőzés által kiváltott NAM, 5. paraneoplasiás NAM. Az antitesthez kapcsolt nekrotizáló autoimmun myopathiás esetekben jelenleg két antitest ismert: anti-SRP autoantitest és anti-200/100 autoantitest. Az utóbbit 2010-ben *Christopher-Stine* és munkatársai írták le először³.

A szignálfelismerő részecske (signal recognition particle, SRP) elleni autoantitestek jelenlétét idiopathiás inflammatorikus myopathiákban *Reeves* és kollégái írták le először 1986-ban⁴. Az SRP feladata minden organizmusban analóg, részei mégis nagy változatosságot mutatnak. Az eukarióta szignálfelismerő részecske egy citoplazmatikus ribonukleoproteinkomplex, mely hat fehérjéből és egy 300 nukleotidból álló RNS-ből épül fel. Szerepe az újonnan szintetizált fehérjék felismerése és transzlokációja az endoplazmatikus reticulumon keresztül. A fehérjeszintézis alatt az újonnan elkészült polipeptideket vezeti az endoplazmatikus reticulumba, felismerve a szekvenciájukat, majd antigénként szolgál az endoplazmatikus reticulum specifikus receptorának. „Ciklizál” az endoplazmatikus reticulum membránja és a citoszol között. Az előzőeknek megfelelően a következő kötőhelyei vannak: szignálpeptid-kötőhely, SRP-receptor-kötőhely, illetve transzlációs szünet domén. Ezt a funkcióját *Milstein* és munkatársai fedezték fel 1972-ben⁵.

Anti-SRP autoantitestek

2001-ben egy holland tanulmány szerzői 11 európai országból származó 417 beteg szérumát vizsgálták szerológiai szempontból. Ebben a tanulmányban az anti-SRP autoantitesteket az európai felnőtt myositis lakosság 5%-ában leírták⁶. Minden tanulmányban akutan megjelenő, súlyos, nekrotizáló autoimmun myopathiával hozták kapcsolatba, ami a standard immunmoduláns terápiára nem, vagy csak részben reagál. *Targoff* és munkatársai 1990-ben 265 polymyositis, illetve dermatomyositis beteg szérumát vizsgálták. A 265 beteg közül 13 esetben (4,9%) találtak anti-SRP-autoantitest-pozitivitást. Már ők is leírták, hogy a betegség a klasszikus polymyositishoz hasonlít, de néhány eset ezek közül szokatlanul súlyos megjelenésű és gyors lefolyású volt. Overlap-szindrómás, illetve dermatomyositis tüneteket is mutató esetekben nem találtak anti-SRP-autoantitest-pozitivitást. A pulmonalis fibrosis, a Raynaud-jelenség és az arthritis is ritkábban jelentkezett a vizsgált 13 beteg esetén. Ezen adatok alapján felvetették egy új, akkor még a polymyositisen belüli alcsoport elkülönítésének szükségességét⁷. 2002-ben *Miller* és munkatársai vizsgáltak hét anti-SRP-pozitív beteget. Még ők sem nekrotizáló autoimmun myopathiának hívták a betegséget, hanem egy „szokatlan, myositis-specifikus antitesttel bíró, patológiailag nem teljesen karakterizált” szindrómának. A következőket találták: a betegség 32 és 70 éves kor között jelentkezett, a relapsusok leggyakrabban augusztus és január között jelentkeztek. Gyors lefolyású, gyors

progressziójú betegségről írnak nagyfokú gyengeséggel, fáradtsággal, izomfájdalommal. Itt sem jelentek meg dermatomyositisre jellemző tünetek. A kreatinínázértékek igen magasak voltak a betegeknél. Izombiopszián prominens endomysialis fibrosis, izomrost-necrosis és regeneráció volt látható, de kevés gyulladáshely⁸. Végül a „Muscle Study Group” 2004-ben teljesen különálló csoportként azonosította a nekrotizáló autoimmun myopathiát⁹. *Hengastman* és munkatársai 2006-ban az eddigieknél nagyobb tanulmányban próbálták meg értelmezni az anti-SRP autoantitest szerepét a nekrotizáló autoimmun myopathiákban. Hat európai centrumból származó 23 anti-SRP-pozitív beteg klinikai, laboratóriumi és szövettani adatait vizsgálták. Az adatokat egy nagy, anti-SRP-negatív, biztosan myositisben szenvedő betegcsoport adataival is összehasonlították. Fontos megállapításaik: 1. a súlyos proximális izomgyengeség, mely sok esetben mozgásképtelenségbe torkollik, 2. a dysphagia és 3. az igen magas szérumakreatinínáz-szintek. A 23 betegből csak három esetben volt jelen tipikus dermatomyositis kiütés. A tüdőérintettség jelen volt, azonban a gyakoribb szívérintettséget nem figyelték meg. Az előző tanulmányokhoz hasonlóan valamennyi centrumból származó beteg esetén a szövettani leleten necrosis volt, minimális gyulladáshelyekkel. A cikk szerzői szerint szükséges lenne további, az anti-SRP patogenetikai szerepét tisztázó vizsgálatra is¹⁰.

Benveniste és munkatársai 2011-es tanulmányukban írnak az anti-SRP-pozitív esetekről. Nem világos, mint írják, hogy mi az autoantitest szerepe a patogenezisben. Érdekesként viszont igazolták, ami tanulmányuk alapját is képezi, hogy a nekrotizáló autoimmun myopathia azon kevés autoimmun betegségek egyike, ahol a betegség aktivitásának egyik jól követhető markere (jelen esetben a kreatinínáz) szorosan korrelál az autoantitesttel (jelen esetben az anti-SRP-vel). Itt tehát az antitest-titer csökkenő szintje a terápiás válasz szempontjából kedvező marker lehet¹¹. *Suzuki* 2011-es „Anti-SRP myopathy” című cikkében kifejti, hogy az izombiopszia a legfontosabb a myositis diagnosztizálásában, az antitestszűrés pedig az alcsoportokba soroláshoz nélkülözhetetlen. Más tanulmányokra hivatkozva ő az anti-SRP-pozitív esetek gyakoriságát 5–8%-nak mondja, illetve hivatkozik arra, hogy az anti-SRP-pozitív esetek súlyosabb lefolyásúak és nehezebben kezelhetőek¹². Ugyancsak *Suzuki* és munkatársai 2012-es vizsgálatukban 27 anti-SRP-pozitív beteg adatait elemezve felvetik annak a lehetőségét, hogy még az anti-SRP-pozitív csoporton belül is el kellene különíteni egy krónikus, progresszív formát, mely még súlyosabb klinikai tüneteket okoz a betegség előrehaladásával¹³.

Az eddigiek alapján elmondhatjuk, hogy az anti-SRP-autoantitest-pozitív myopathia leggyakrabban akut módon kezdődik középkorúakban, gyermekkori megjelenése sokkal ritkább. Izomgyengeség és izomfájdalom jellemző, szimmetrikusan érinti mindkét testfélét, a felső és az alsó végtagokat egyaránt. Szisztémás, belső szervi érintettség tekintetében legjellemzőbb a nyelési nehezítettség és a tüdőérintettség (nehézlégzés). Körülbelül 30%-ban jellemző a Raynaud-fenomén, de a bőrtünetek a gyulladásos myopathiaknak erre az alcsoportjára nem tipikusak. Laboratóriumban a szérumban igen magas kreatinázértékek mellett a tipikus anti-SRP autoantitestek is azonosíthatók. Az izombiopszián az izomrostokra a myopathiás „kép” jellemző, aktív esetben necrosis és regenerációval, tipikus a rostátmérő ingadozása. Gyulladás nem, vagy csak igen kis mértékben van jelen az izomban. Az endomysialis kötőszövet felszaporodott, az endomysialis kapillárisok száma csökkent, méretük megnőtt, C_{5b-9} depozíció is megfigyelhető. A kórkép kezelése nem megoldott, korai szakaszban szteroidokkal lehet eredményt elérni, kellően agresszíven kezdve a kezelést. Még ilyen esetben is gyakori a betegség ismételt fellángolása. Progressziója gyors, sokszor fulmináns, magas mortalitással.

Az anti-SRP-pozitív myopathia gyermekkori megjelenése és ritka esetei

A juvenilis idiopathiás inflammatorikus myopathiás esetekben ritkán detektálják az anti-SRP antitestet. *Rouster-Stevens* és kollégái egy 2008-as tanulmányukban 123, nekrotizáló autoimmun myopathiás gyermek esetén csak három esetben azonosítottak anti-SRP-antitestet¹⁴. Érdekes megfigyelés, hogy mind a három anti-SRP-pozitív eset afroamerikai leány volt, ami nagyban valószínűsíti speciális immungenetikai kapcsolatok jelenlétét. Egy betegnél agresszív terápiával kontrollálható volt a betegség, két beteg azonban nem reagált az agresszív terápiára sem. Extramuscularis manifesztációk közül az egyik betegnél interstitialis tüdőbetegséget és szívérítettséget is, a második betegnél csak interstitialis tüdőbetegséget, a harmadik betegnél nyelőcső-dysmotilitást és szívérítettséget is diagnosztizáltak. Összegzésként megállapítják, hogy a polymyositisben szenvedő gyermekek szűrése anti-SRP-autoantitest-pozitivitásra nagyban elősegítheti a pontosabb diagnosztizálást és a szükséges kezelést. *Betteridge* és munkatársai 2011-es cikkükben¹⁵, melyben a felnőtt és fiatalkori myositis összes eddig ismert antitestjét összefoglalják, foglalkoznak az anti-SRP-pozitivitással is. Anti-SRP-

pozitívnek az összes felnőttkori idiopathiás inflammatorikus myopathiás eset 5–10%-át mondják, míg ez az adat a juvenilis esetekben 3% alatt marad. *Kawabata* és munkatársai 2012-ben egy 15 éves japán lányról írnak, aki anti-SRP-pozitív nekrotizáló myopathiában szenvedett¹⁶. A betegséget három hónapos járási nehézség után diagnosztizálták, magas szérumkreatináz-szintek voltak mérhetőek. Az izombiopszián necroticus és regenerációs területeket igazoltak, kevés gyulladásos infiltrátummal. Az eset azért fontos, mert – mint láttuk – kevés az anti-SRP-pozitív gyermekkori eset, itt pedig különösen figyelni kell a korai diagnózisra és a korai agresszív terápiára.

Miwa és munkatársai 2012-es esettanulmányukban érdekes betegről számolnak be¹⁷. A közlemény írásakor 29 éves férfi beteg nyaki izomzata 27 éves kora óta gyenge volt. Kétéves követése alatt a beteg kreatinázszintjei fokozatosan emelkedtek. Az első klinikai vizsgálat során súlyos izomatrófiát láttak a nyak elülső részén. Később az atrófia még tovább folytatódott, a váll és a felső végtagok izomzatában is megjelent, tovább emelkedő izomenzim-szintekkel. Az első elektromiográfiás vizsgálat nem igazolt a felső és alsó végtagok proximális izmaiban a myopathiára jellegzetes alacsony amplitúdójú motoros egységpotenciálokat (MUP), de a betegség előrehaladásával ugyanezekben az izmokban a MUP-amplitúdó csökkent. Mindez anti-SRP-pozitivitás mellett volt megfigyelhető, a deltoidizom biopsziáján is a tipikus nekrotizáló myopathia jeleit azonosították, csak az elektromiográfián volt eltérés. Ebben az esetben tehát szokatlan eloszlású izomatrófia volt felismerhető, és ez feltűnő az anti-SRP-pozitív betegek körében.

Sugie és kollégái 2012-ben számolnak be egy igen érdekes esetről. Egy 61 éves férfi mindössze egy hónapja tartó igen gyors megjelenésű, rapidan progrediáló, mind a négy végtagjára kiterjedő izomgyengeségről számolt be. Ezekon túl bőre szintelen volt, és nehezen lélegzett. Kiütés volt jelen az arcon, a karokon, a törzsen, a lábakon. Ezek között ott volt a tipikus heliotrop rash és a Gottron-papula is. Ez megfelelt a dermatomyositis tüneteinek. A további vizsgálatokon pleuralis effúziót és interstitialis tüdőbetegséget is megállapítottak, ez magyarázta a dyspnoét. A miopatológiai analízis is a dermatomyositis gyanúját erősítette meg. Érdekes módon ez a beteg mind anti-Jo-1-, mind anti-SRP-autoantitest-pozitív volt. Jelenlegi tudásunk szerint két myositis-specifikus autoantitest (MSA) egyidejű jelenléte extrém ritka, és tulajdonképpen kivételnek számít, ha valakinek egynél több MSA-ja van. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a két autoantitest egyidejű jelenléte még súlyosabb betegségfolyást okozhat, illetve,

hogy az idiopathiás inflammatorikus myopathiák spektruma tovább szélesedik¹⁸. Hasonló esetet 2010-ben már mi is közöltünk, anti-Jo-1-pozitív beteg öt évig tartó kezelése után a beteg szérumában anti-SRP autoantitestek jelentek meg¹⁹.

Az idiopathiás gyulladásoos myopathiák többi csoportjával ellentétben^{20, 21}, az anti-SRP-pozitív esetek leggyakrabban nem társulnak neoplazmával és overlap-szindrómával. *Hanisch* és munkatársai 2012-ben azonban két ennek ellentmondó esetet is megfigyeltek²². Az első esetben egy 65 éves férfi rapidan progrediáló gyengeséget panaszolt, valamint nehezen nyelt és beszélt. A tumorirányú kivizsgálás differenciált renalis adenocarcinómát igazolt. Az izomtünetek részlegesen javultak a nephrectomia és a prednisonkezelés után, de a veserák felfedezése után 11 hónappal a beteg tüdőmetasztázisokban meghalt. A második beteg esetében fizikális vizsgálattal gyorsan progrediáló súlyos ophthalmoplegia, bulbaris dysarthroponia, dysphagia, bilaterális facialis bénulás, súlyos szimmetrikus tetraparesis tünetei igazolódtak. A liquorban enyhén emelkedett volt a proteinszint, a neuronográfia során axonalis károsodást találtak. Az MRI normál-eredményt adott. Infekció, gangliozid-antitestek, vagy carcinoma jelenlétét kizárták. A betegség lefolyása overlap-szindrómát valószínűsített, mely Miller–Fischer-szindrómából, axonalis Guillain–Barré-szindrómából és Bickerstaff agytörzsi encephalitisből állt. Mindkét esetben a beteg anti-SRP-pozitív volt, a patogenezis nem ismert. Ilyen esetekben, ha nekrotizáló myopathiára van gyanú, az anti-SRP-szűrés is segíthet a diagnózisban.

Interstitialis pneumonia anti-SRP-pozitivitással igen ritkán myopathia nélkül is felléphet. *Kono* és munkatársai 2007 áprilisában egy 54 éves nőbeteg interstitialis pneumoniáját diagnosztizálták tünetek nélkül. 2009-ben a röntgenfelvétel rosszabbodást jelzett. Mechanikus kéz tünete volt észlelhető, de nem volt arthritis, myopathia vagy Raynaud-jelenség. A beteg mindemellett anti-SRP-pozitív is volt. A bronchoalveolaris lavage vizsgálat negatív eredményt hozott. A biztos diagnózis kimondásához videoasszociált torakoszkópos vizsgálat is történt. Ez igazolta az interstitialis pneumoniát. Kortikoszteroid és mellkasi besugárzás volt a megfelelő terápia²³.

Esetismertetés

A cikkünkben közzétett izombiopszia egy 68 éves, anti-SRP-pozitív myopathiában szenvedő férfi betegről származik. A beteget 66 éves korában neurológiai osztályon már vizsgálták izomgyengeség, járásának rosszabbodása, fáradékonyság és nyelési

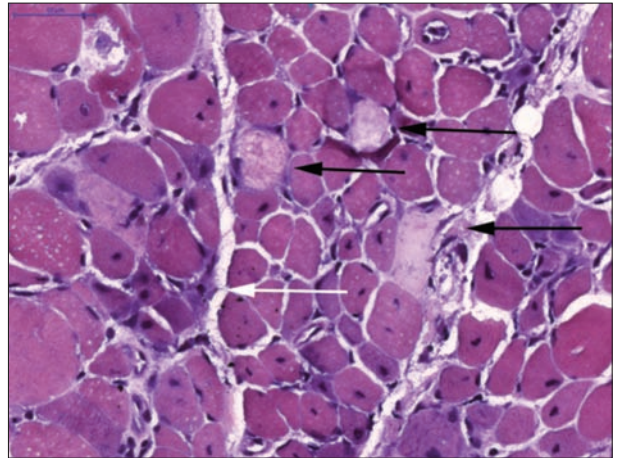
nehézség miatt. Elmondása szerint az utolsó egy évben 25-30 kg-ot fogyott. Bár nyelőcsőpaszszázsvizsgálattal szűkület nem látszott, gasztroszkópiával sem láttak térfoglalást, felvetették nyelőcsőtumor lehetőségét. A nyelőcső a cardia felett hyperaemiás volt, innen biopszia is történt. Mindezek alapján a nyelési panaszok háttérben végül gastrooesophagealis reflux betegséget véleményeztek oesopagitissel és idült gastritist. Természetesen mozgásszervi és neurológiai kivizsgálás is történt. Az elektroneurográfiai vizsgálat súlyos kevert típusú neuropathiát igazolt. Liquorlelet birtokában krónikus inflammatorikus neuropathiát véleményeztek. Cervicalis szintben látható, myelonkompressziót okozó sérvet írtak le az időközben elkészült teljesgerinc-MRI-n. Idegsebész szakvéleménye szerint ez a beteg tüneteit, izomgyengeségét nem magyarázhatta. Fenti tüneteinek háttérben összességében paraneoplasiás tünetegyüttest véleményeztek.

Ezt követően néhány hónap múlva a beteg a Neurológiai Klinika ambulanciáján jelentkezett, romló általános állapot, további fogyás, izomgyengeség miatt, a gyengeség az alsó végtagjaiban volt sokkal kifejezettebb. Guggolásból segítséggel sem tudott felállni. Neurológiai státusából kiemelendő: distalisan hiányzott a dermolexia, megtartott volt az ízületi helyzet- és mozgásérzékelés, felszínes érzésvizsgálat a beteg nem jelzett. Panaszainak terhelésre való rosszabbodása felvetette myasthenia gravis, esetleg Eaton–Lambert-szindróma lehetőségét, magas CK-szintje (5298 E/l) pedig myositis lehetőségét. Részletes kivizsgálást végeztek. A mellkasröntgen negatív volt, nyelőcső és gyomor kontrasztos vizsgálata során a beteg a kontrasztanyagot aspirálta. Echokardiográfiával a szív ejekciós frakciója 55% volt, szegmentális falmozgászavar nem látszott, kardiológiai szempontból kompenzált volt. A jobb oldali plexus brachialis repetitív ingerlésekor a jobb oldali m. deltoideusból regisztrált potenciálok amplitúdói nem csökkentek, sem nyugalomban, sem maximális innervációt követően. A teszt nem erősítette meg a myasthenia gravis gyanúját. EMG-vizsgálat során a jobb oldali m. deltoideus posteriori, a jobb oldali m. vastus lateralis és a bal oldali m. tibialis anteriori vizsgálták, spontán tevékenység nem volt, a motoros egységpotenciálok paraméterei megtartottak voltak. Ekkor tehát myositisre, myopathiára utaló eltérés nem volt látható. Az ENG-vizsgálat megerősítette a súlyos, alsó végtagi és axonalis dominanciájú szenzomotoros polyneuropathiát. Immunológussal is konzultáltak a betegről, aki az EMG negativitása ellenére az extrém magas szérumszint miatt a beteg tüneteinek háttérben myositist vetett fel. Ezért – egyrészt súlyos fokú polyneuropathia diagnózissal, másrészt

myositis gyanújával – átkerült a Klinikai Immunológiai Osztályra.

A beteg fő panasza ekkor a gyengeség és a szédülés volt. Az alsó végtagokat sokkal gyengébbnek láttuk. Ennek legszembetűnőbb jele az volt, hogy lépcsőn csak kapaszkodva tudott járni. Fontos, hogy az alsó végtag emelése már valóban hónapok óta komoly gondot jelentett számára. Felülni nehezen tudott, lábait nehezen emelte. Körülbelül négy hete azonban felső végtagjait is kezdte gyengébbnek érezni. A gyengeség mellett izomlázszerű fájdalmat is érzett felkarjaiban és combjaiban, oldal-különbség nélkül. Akaratlan izomrángásokat nem tapasztalt. Másik kínzó problémája a dysphagia, a nyelési nehezítettség volt. Szilárd ételt nemcsak nehezen, hanem néha félrenyelt, az étel időnként az orrába ment. Folyadék fogyasztása során ezt nem tapasztalta. Beszéd során hangja olykor rekedtté vált, és összességében is megváltozott hangjának a színezete az utóbbi időben. Izomgyengesége és általános fáradtsága terhelésre fokozódott, a panaszok estére sem csillapodtak. Mellkasi fájdalma, fulladásérzése, erős szívdobogásérzése nem volt. Laboratóriumi eredményei közül kitűntek a magas enzimértékek: CK 5383 E/l, GOT 237 E/l, LDH 733 E/l. Immunszerológija ekkor eltérés nélküli volt. A klinikai és laboratóriumi kép egyre inkább myositis gyanúját keltette. Természetesen az elkészült izombiopszia is alátámasztotta a myositis diagnózisát (**1. ábra**). Érdekességként elmondható, hogy esetében az izomban több volt a lobsejt, mint az ebben a kórképben szokásos. 0,8 mg/ttkg dózisban kortikoszteroidot indítottunk, mely segített izomerejét javítani és nyelését is erősíteni. Izomerejében fontos előrelépést jelentett, hogy már önállóan fel tudott ülni. Teljestest-pletizmográfias vizsgálaton kisfokú restriktív ventilációs zavart diagnosztizáltak. Az összesen 45 éves dohányzási anamnézise és emelkedett NSE-szintje miatt kissejtes tüdőcarcinoma lehetősége is felmerült, emiatt pulmonológiai ambulanciára is kértünk időpontot, illetve hasi CT- és izom-MR-vizsgálatokra is előjegyeztettük. Otthonába bocsátásakor 2×24 mg methylprednisolon további szedését rendeltük el.

A combokról készült natív és kontrasztos MRI szerint a csontok jelintenzitása szabályos volt. Jobb oldalon a combizomzat volumene az ellenoldalihoz képest diffúz módon csökkent. Jobb oldali túlsúlylal zömében a feszítő izomcsoportban, de a hajlító izomzatban is voltak a T2-súlyozott és STIR-képeken magas jelintenzitású területek. Ezekben belül az izomrostok kontúrjai elmosódottak voltak, kontrasztanyag adása után inhomogén halmozást is észleltek. Myositisnek felelt meg a kép. Néhány nap múlva elvégzett HRCT vizsgálat eredménye szerint az alsó lebenyekben kiterjedt, dorsalisán maximum



1. ábra Izombiopszia. Necroticus rostok (fekete nyíl) és basophil, degeneratív, illetve regeneratív rostok (fehér nyíl) azonosíthatók jelentős számban, lobsejtekkel és endomysialis kötőszövet felszaporodásával kíséretben. A kalibrációs vonal 50 μm -t jelöl (HE-festés)

3 cm széles, lépesmétrajzolatot is mutató diffúz fibrosis, paravertebralisán, paracardialisán, illetve a felső lebenyekben dorsalisán egy-egy kisebb fibroticus körülírt terület volt látható. Ezek mellett emphysema, subpleuralis bulla, bronchiectasia is látszott. Tumort nem igazoltak.

A beteg immunológiai szakrendelésünk gondozásába került, rendszeresen járt kontrollvizsgálatra. Egy hónappal kezelése után a következőt láttuk: izmai tovább gyengültek, székről nem tudott felállni. Mozgása súlyosan nehezített volt. Nyelési panasza is erősödött az otthon töltött idő alatt. Akut myositisnek felelt meg már fizikális vizsgálattal is a kép, amit a laborparaméterek szintén megerősítettek (CK 1535 E/l, GOT 114 E/l, GPT 150 E/l, LDH 501 E/l). Sürgősséggel felvettük osztályunkra a beteget, 125 mg methylprednisolon intravénás adását kezdtük el. Immunszerológiával igazolódott anti-SRP-antitest-pozitivitása. A kezelés először a laboreredményekben hozott javulást: CK 902 E/l, GOT 76 E/l, GPT 113 E/l, LDH 464 E/l. Echokardiográfiával az ejekciós frakció 56% volt, falmozgászavart nem írtak le. Az elindított szteroid és methotrexat, illetve a gyógytorna néhány nap alatt javulást hozott, a beteg izomereje gyorsan nőtt, laborparaméterei még tovább javultak. Otthonába a következő kezeléssel engedték: methotrexat heti egyszer 15 mg, methylprednisolon reggel 48 mg és a rendszeresen végzett gyógytorna.

Közel egy hónap múlva a PET-CT véleménye szerint mediastinalisan patológiás nyirokcsomókat találtak, melyek nem típusosak malignus folyamatra. A következő kontrollon izomereje növekedett, de testsúlya nem emelkedett. Két hónappal később kifejezett állapotrosszabbodással ismét akut felvé-

telre került sor. A járás igen nehezen, székről felállítás egyáltalán nem ment, gyengék voltak az izmai, vállban csak 30-40 fokig tudta felső végtagjait emelni. Szilárd ételt alig tudott fogyasztani. Fulladt, lázas is volt, laborértékeiben ennek megfelelően az enzimszintek emelkedése mellett (CK 343 E/l, LDH 524 E/l, GOT 32 E/l) leukocytosist, balra tolt vérképet is láttunk. Fizikálisan dekompenzációt, COPD akut exacerbációját találtuk. Ekkor alapbetegségének kezelését per os cyclosporin A-val egészítettük ki, mely lassú javulást hozott, már a kórházi tartózkodás alatt. Legutolsó kontrollja szerint a beteg botal tud járni, nehéz a mozgás számára.

Következtetések

A szignálfelismerő részecske elleni antitestek több mint negyed százada ismertek. A szignálfelismerő

részecske nélkülözhetetlen minden organizmus fehérjeszintéziséhez. Ismert egy viszonylag ritka, mégis fontos betegség, melynek lényege az anti-SRP antitestek pozitívítása a betegek szérumában. Elmondható, hogy ezeknek az autoantitesteknek a jelenléte myositisben szinte mindig súlyos lefolyású nekrotizáló autoimmun myopathiás betegekben észlelhető. Érdekes például a bőrtünetek hiánya, mint azt saját betegünk esetében is láttuk. Ezt több irodalmi adat is megerősíti. Szintén „összecseng” a nemzetközi tapasztalatokkal, hogy a mi betegünknek volt tüdőfibrosisa és dysphagiája is, szíve azonban nem volt érintett. Tipikus a szimmetrikus izomgyengeség, alsó és felső végtagokban egyaránt, melynek progressziója ugyan lassítható, de a betegség kezelése nem megoldott.

Supported by UD Faculty of Medicine Research Fund (Bridging Fund 2012).

IRODALOM

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7.
2. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23(6):612-9.
3. Christopher-Stine L, Casciola Rosen L, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immunemediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010.
4. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, 83:9507-11.
5. Milstein C, Brownlee GG, Harrison TM, et al. A possible precursor of immunoglobulin light chains. *Nature: New Biology. Nature* 1972;239(91):117-20.
6. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
7. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1361-70.
8. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 420-8.
9. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-45.
10. Hengstman GJ, Ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
11. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):1961-71.
12. Suzuki S. Anti-SRP myopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2011; 51(11):961-3.
13. Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, et al. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012 Feb 13.
14. Rouster-Stevens KA, Pachman LM. Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J Rheumatol* 2008;35:927-29.
15. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(2):209.
16. Kawabata T, Komaki H, Saito T, et al. A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev* 2012 Mar 19.
17. Miwa M, Nakamura Y, Nagasaka T, et al. Atypical distribution of muscular atrophy in a 29-year-old man with polymyositis and anti-SRP antibodies. *Rinsho Shinkeigaku* 2012;52(4):234-8.
18. Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of dermatomyositis with coexistence of Anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. *Intern Med* 2012;51(7):799-802. Epub 2012 Apr 1.
19. Vincze M, Molnár PA, Tumpek J, et al. An unusual association: anti-Jo1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis. *Clin Rheumatol* 2010;29(7): 811-4. Epub 2010 Mar 12.
20. Danko K, Ponyi A, Molnár AP, et al. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:594-8.
21. Bodoki L, Vincze M, Griger Z, et al. Záránytestes myositis. *Ideggyogy Sz; (közlésre elküldve)*.
22. Hanisch F, Müller T, Stoltenburg G, et al. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Feb 3.
23. Kono M, Suda T, Kaida Y, et al. A case of interstitial pneumonia with anti-signal recognition particle (SRP) antibody without myopathy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48(1):92-7.

DR. KELEMEN JÓZSEF

1934–2014

Megdöbbenéssel fogadtuk a hírt, hogy dr. Kelemen József nyugalmazott csíkszeredai kórboncnok főorvos, nemzetközi hírű neuropatológus 2014. szeptember 6-án visszaadta lelkét Teremtőjének.

Dr. Kelemen József 1934. november 9-én született a Maros megyei Szászrégenben értelmiségi szülők gyermekeként. Marosvásárhelyen a Bólyai Farkas Gimnáziumban érettségizett, majd még ugyanebben az évben felvételt nyert a marosvásárhelyi – akkor még magyar nyelvű – Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karára. Orvosi diplomáját 1958-ban kapta meg. Ezt követően – az akkori román törvényeknek megfelelően – négy évig általános és gyermekgyógyászati körorvosi szolgálatot teljesített a Maros megyei Bátos községben. E területi gyakorlat elvégzése után, 1962-ben kapcsolódhatott be az idegrendszer patológiai kutatásaiba Miskolczi Dezső professzor munkatársaként a Marosvásárhelyi Akadémiai Kutató Intézet Idegsvözetani Laboratóriumában.

Ez a munka nem volt számára idegen, mivel az idegsvözetani munkákkal már orvostanhallgató korában megismerkedett a neuroanatómus professzor Maros Tibor és docense, Lázár László munkatársaként. Szolgálataira már ekkor az orvostanhallgatók oktatásában is igényt tartottak.

Ugyancsak még 1962-ben pályázat és versenyvizsga útján a Gyergyay Ferenc professzor által vezetett kórboncnati intézetben kapott állást. Itt is részt vett az oktatásban és a klinikai neuropatológiai munkákban. Ennek kapcsán széles körű tanulmányokat folytatott az allergiás encephalomyelitisek és a sclerosis multiplex tárgykörében. Munkáiról közleményekben számolt be.

Intenzíven foglalkozott a különböző svözetani festési eljárásokkal. Módszereket dolgozott ki arra, hogy a parafinba ágyazott agyterületek sorozatmetszetei a hematoxin-eozin festés mellett, a velőshüvely, tigroid, axon, rácsrost, microglia és astroglia kimutatására is lehetővé váljanak. Ezeket a módszereket az egész világon széles körben alkalmazták.

Annak ellenére, hogy az akkori romániai politikai helyzet miatt a külföldi publikáció igen nehézkes volt, az 1972-ben megvédett doktori értekezése, „A gliaelemek morfológiai vizsgálata kísérletes allergiás encephalomyelitisben és sclerosis multiplexben”, széles körű nemzetközi elismerést aratott. Nemzetközileg is ismertté vált. Engedélyezték, hogy részt vehessen külföldi tanulmányutakon. Így 1963-ban a Szegedi József Attila Tudományegyetem Biológiai Tanszékén Ábrahám Ambrus professzorral dolgozott együtt, 1969-ben Budapesten az Országos Neurológiai és Pszichiátriai Intézetben Tariska István professzorral és Majtényi Katalin főorvosnővel végzett közös kutatásokat, és még ugyanebben az évben, Pécsen Körmey István és

Gallyas Ferenc professzorokkal új idegsvözetani módszereket dolgoztak ki.

1971-ben és 1972-ben, két alkalommal is, Humboldt-ösztöndíjat kapott, és a müncheni Max Planck Pszichiátriai Intézetben végzett agykutatásokat, amelyek tovább növelték elismertségét. Lehetősége lett volna végleg ott maradni, de ő inkább a hazáját választotta.

1974-ben meg akarta pályázni a marosvásárhelyi orvosegyetem svözetani professzori állását, de nemzetiségére tekintettel a pályázatát sem fogadták el. Ezért – saját szavaival élve – 1975-ben önkéntes száműzetést vállalva, a Csíkszeredai Megyei Kórház Patológiai Osztályának főorvosi állását foglalta el, egyben irányította a megye törvényszéki orvosi laboratóriumát.

Több nemzetközi társaság választotta tagjává, és kapott kitüntetések. 2002-ben a Magyar Patológiai Társaság Genersich Antal Éremmel tüntette ki.

1996 és 2002 között a kaposvári Kaposi Mór Oktató Kórházban az Idegsebészet, Ideggyógyászat és Agyérbetegségek Osztályának patológiai laboratóriumában is többször megfordult vendégként, ahol munkájával hathatósan segítette a kutatómunkát és a laboratórium fejlesztését.

2004-ben vonult nyugdíjba, de emellett a csíkszeredai kórházban továbbra is ellátta feladatát.

Számos tudományos és ismeretterjesztő előadást is tartott hazai és nemzetközi fórumokon, hazai és nemzetközi folyóiratokban nagyjából első szerzőként, de társszerzőként is közel 150 tudományos publikációja jelent meg.

Dr. Kelemen József élete és munkája során mindvégig igen szorosan kötődött a magyarországi tudományos élethez és szoros kapcsolatokat ápolt annak képviselőivel személyesen is.

Élete munkájának elismeréseként 2007-ben a Pécsi Körmey Társaság Kuratóriuma egyhangú szavazással döntött úgy, hogy dr. Kelemen Józsefet a Társaság által alapított Körmey Emlékfa kitüntetésben részesíti, amelyet nagy örömmel és megatottsággal vett át.

Még ugyanebben az évben, amikor osztályvezetői munkáját átadta, róla nevezték el az akkor felújított csíkszeredai kórházi könyvtárat.

Hamarosan súlyosan megbetegedett. Feleségének gondos ápolása tette számára elviselhetővé az életet. Állapotának hirtelen romlása után 2014. szeptember 6-án hunyt el.

Emlékét az orvostársadalom és a tudomány megőrzi.



Dr. Kopa János

GREAT INSIGHT CREATED BY TINY HOLES; CELEBRATING 40 YEARS OF BRAIN MICROPUNCH TECHNIQUE

Denes V. AGOSTON^{1, 2}

¹Anatomy, Physiology and Genetics, Uniformed Services University, Bethesda, MD, USA

²Experimental Traumatology, Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Forty years ago, a two page long article (without references) was published in *Brain Research* by Palkovits¹. The article's single figure show two coronal sections of the rat diencephalon with three tiny holes of thousand μm in diameter each; the first hole represented the removed paraventricular nucleus at the right side of the brain while the other two were of the habenular nuclei. The procedure – later named and officially known as brain micropunch method – helped to open a new chapter in neuroscience.

As is case for many great scientific advances, Miklós Palkovits' work occurred at the interfaces between two different disciplines. The first is classical neuroanatomy, a Hungarian “tradition” that started with Mihály Lenhossék, a contemporary and competitor of Santiago Ramón y Cajal who coined the name “astrocyte”. The tradition of excelling in neuroanatomy and neurohistology continued with János Szentágothai and Miklós Palkovits. The second discipline was neurochemistry. Improvements in analytical methods in the late 60s and early 70s increasingly enabled quantifying neurotransmitters, hormones, and metabolites from minute quantities of biological materials. Determining the concentrations of these and other molecules in the many functionally distinct brain regions promised a new level of understanding about complex biochemical and physiological processes of the central nervous system. Julius Axelrod pioneered work on how catecholamines, epinephrine, norepinephrine and dopamine – neurotransmitters of key neurological and psychiatric functions – are released and inactivated by reuptake. For this work, Julius Axelrod shared the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1970 with Bernard Katz and Ulf von Euler. It was Julius Axelrod who invited Miklós

Palkovits to the National Institutes of Health (NIH) as “the guy who can dissect the suprachiasmatic nucleus” from the rat brain, the most important (if not the only) brain nucleus Julius Axelrod was interested in at the time.

Axelrod's invitation marked the beginning of an exceptionally fruitful collaboration between Miklós Palkovits and the Laboratory of Cell Biology (LCB) at the National Institute of Mental Health (NIH, Bethesda, Maryland). LCB was run by Michael Brownstein and it was a highly creative, intellectually stimulating and productive workplace. During his 6 month annual shifts at the NIH for ~30 years, Miklós Palkovits, in collaboration with neuroscientists and clinicians affiliated with various NIH laboratories, published dozens of papers in leading journals such as *Nature*, *Science*, and *PNAS* (to name a few). Miklós Palkovits and his collaborators have mapped neurochemical pathways of different transmitters, hormones, and metabolites, majorly contributing to the chemical anatomy of the brain. It is hopefully of some solace to young(er) scientists that the paper(s) describing the first topographic atlas of the catecholaminergic and cholinergic neurons in the rat brain^{2,3} was barely accepted for publication. One reviewer stated, “I do not see that it adds a great deal to the existing literature”. It did and became one of Miklós Palkovits' citation classics in 1993.

Miklós Palkovits extended his collaborations to a worldwide network of colleagues and together they have extended mapping of neurotransmitters, neurochemicals, and hormones in various models of neurological disorders and in normal and diseased human brains. Working – and competing – with other giants of modern neuroscience like Tomas Hökfelt from the Swedish school of neuroscience, Miklós Palkovits also pioneered mapping of a new

Correspondence: Email: ude.shusu@notsoga.sened

Másodközlés az eredeti kiadó szíves engedélyével. Első megjelenés: Agoston DV. Great insight created by tiny holes; celebrating 40 years of brain micropunch technique. *Front Neuroanat* 2014;8:61–3.

and exciting group of signaling molecules, the neuropeptides. He also established one of the first Human Brain Banks, a key repository of microdissected, micropunched brain regions for basic, translational, and applied research. The brain micropunch technique is now mainstream in the field of neuroscience, Leica Biosystems sells a Brain Punch Tissue Set for the “Palkovits Punch technique” and of course there is the “version 2” of his technique, the Laser Capture Microdissection System.

On a personal level, Miklós’ knowledge and skills were instrumental for the development of a novel approach to identify some of the major molecular regulatory mechanisms in brain development. In my former laboratory at NIH, we set out to investigate how the expression of transmitter phenotypes in adult neurons is regulated during neurodifferentiation. Due to the vast phenotypic diversity of neurotransmitters across the brains of commonly used models (fly, worm, mammalian) used in developmental genetics, we would not have been able to identify the regulatory molecules we were searching for using homology cloning methods. Therefore, we developed an approach that involves sampling distinct brain regions at different stages of embryonic development, and probing the isolated nuclear proteins with DNA fragments⁴. Using this method we identified critical *cis*- as well as *trans*-regulatory elements involved in the developmental regulation of neuronal differentiation in the mammalian CNS^{5–15}.

Our work began with dissecting hundreds and hundreds of embryonic rat brains beginning with as early as embryonic age day 12 brains. Miklós dissected the brains into phenotypically distinct regions up to postnatal day 28 and we isolated nuclear proteins from the isolated brain regions. Micropunching adult rodent brains without freezing can be challenging enough as is, but micropunching embryonic brains introduces a whole new array of issues due to size, high water content and texture. Because our micromethod for isolating nuclear proteins required fresh tissue, we asked Miklós to perform the micropunch technique on fresh embryonic brains as opposed to frozen brain slices, which he did. Then we performed thousands of DNA binding and footprinting assays, followed by molecular cloning, and so forth. In a way, this project closed the circle for Miklós by identifying some of the developmental regulators of neurotransmitters that he had started to map some 40 years ago.

Because Miklós likes numbers, I should state

that Miklós Palkovits has co-authored 1000+ research papers, book chapters, abstracts, and proceedings. To be precise, as of December 09, 2013 (when the paper was submitted) he has authored and co-authored 663 abstracts, 59 book chapters, eight books and monographies, co-edited three books, and published 722 peer-reviewed scientific publications in the most prestigious scientific journals. His papers have been citation classics and he has been nominated for the Nobel Prize twice. However, Miklós Palkovits has done so much more than “just” map the chemistry of the brain. His other (and equally important) work has been on connecting molecules and neuronal networks with complex neuronal functions. In addition to running the Human Brain Bank, Miklós has been also working on the first MRI atlas of cortical representation of pain, using his unparalleled anatomical knowledge, legendary organizational skills, and memory.

In the age of the Internet, Google, Wikipedia, and PubMed we tend to forget about the brilliance and hard work of scientists like Miklós Palkovits who with others collectively generated and cataloged a wealth of information before the digital age. Today, all information is only a click away... sort of. Ironically, while the literature is highly searchable, the scientific information is available in the same 19th–20th Century paper (or.pdf) format. There is still no electronic brain atlas that contains all of the biochemical, anatomical, and other knowledge he pioneered to collect (bar the Allen Brain Atlas, which currently contains mostly gene expression data). Hello, NIH! Hello, Google! Are you reading this?

Miklós, thank you for punching those little holes and contributing so much to modern neuroscience – and Happy (belated) 80th Birthday!

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The views, opinions, and/or findings contained in this article/presentation are those of the author and should not be interpreted as representing the official views or policies, either expressed or implied, of the Uniformed Services University. The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

I thank Ms. Alaa Kamnaksh for her editorial assistance.

REFERENCES

1. *Palkovits M.* Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. *Brain Res* 1973;59:449-50. PubMed 10.1016/0006-8993(73)90290-4 [Cross Ref].
2. *Jacobowitz DM, Palkovits M.* Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase-containing neurons in the rat brain. I, forebrain (telencephalon, diencephalon). *J Comp Neurol* 1974;157:13-28. PubMed 10.1002/cne.901570103 [Cross Ref].
3. *Palkovits M, Jacobowitz DM.* Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase-containing neurons in the rat brain. II, hindbrain (mesencephalon, rhombencephalon). *J Comp Neurol* 1974;157:29-42. PubMed 10.1002/cne.901570104 [Cross Ref].
4. *Dobi A, Palkovits M, Ring MA, Eitel A, Palkovits CG, Lim F, et al.* Sample and probe: a novel approach for identifying development-specific cis-elements of the enkephalin gene. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;52:98-111. PubMed 10.1016/S0169-328X(97)00238-6 [Cross Ref].
5. *Dobi AL, Palkovits M, Palkovits CG, Santha E, Agoston DV.* Protein-DNA interactions during phenotypic differentiation. *Mol Neurobiol* 1995;10:185-203. PubMed 10.1007/BF02740675 [Cross Ref].
6. *Dobi A, Palkovits M, Palkovits CG, Ring MA, Agoston D.* Septamer element-binding proteins in neuronal and glial differentiation. *J Neurosci* 2000;20:1073-84 [PubMed].
7. *Dobi A, Szemes M, Lee C, Palkovits M, Lim F, Gyorgy A, et al.* AUF1 is expressed in the developing brain, binds to AT-rich double-stranded DNA, and regulates enkephalin gene expression. *J Biol Chem* 2006;281:28889-900. PubMed 10.1074/jbc.M511858200. [Cross Ref].
8. *Agoston DV, Mahan M, Palkovits M, Lim F, Ring MA, Palkovits CG, et al.* Molecular Components of Developmentally Regulated far-Distant Repression of the Enkephalin Gene. Society for Neuroscience 26th Annual Meeting. Washington, DC., 1996.
9. *Agoston DV, Szemes M, Dobi A, Palkovits M, Georgopoulos K, Gyorgy A, et al.* Ikaros is expressed in developing striatal neurons and involved in enkephalinergic differentiation. *J Neurochem* 2007;102:1805-16. PubMed 10.1111/j.1471-4159.2007.04653.x [Cross Ref].
10. *Dobi A, Agoston DV.* Submillimolar levels of calcium regulates DNA structure at the dinucleotide repeat TG/AC)n. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998;95:5981-6. PubMed 10.1073/pnas.95.11.5981 [PMC free article] [Cross Ref].
11. *Agoston D, Dobi A.* Complexity of transcriptional control in neuropeptide gene expression; enkephalin gene regulation during neurodevelopment. *Biochem Soc Trans* 2000;28:446-51. PubMed 10.1042/0300-5127:0280446 [Cross Ref].
12. *Szemes M, Gyorgy A, Paweletz C, Dobi A, Agoston DV.* Isolation and characterization of SATB2, a novel AT-rich DNA binding protein expressed in development- and cell-specific manner in the rat brain. *Neurochem Res* 2006;31:237-46. PubMed 10.1007/s11064-005-9012-8 [Cross Ref].
13. *Britanova O, de Juan Romero C, Cheung A, Kwan KY, Schwark M, Gyorgy A, et al.* Satb2 is a postmitotic determinant for upper-layer neuron specification in the neocortex. *Neuron* 2008;57:378-92. PubMed 10.1016/j.neuron.2007.12.028 [Cross Ref].
14. *Gyorgy AB, Szemes M, de Juan Romero C, Tarabykin V, Agoston DV.* SATB2 interacts with chromatin-remodeling molecules in differentiating cortical neurons. *Eur J Neurosci* 2008;27:865-73. 10.1111/j.1460-9568.2008.06061.x [PubMed] [Cross Ref].
15. *Lee C, Gyorgy A, Maric D, Sadri N, Schneider RJ, Barker JL, et al.* Members of the NuRD chromatin remodeling complex interact with AUF1 in developing cortical neurons. *Cereb Cortex* 2008;18:2909-19. PubMed 10.1093/cercor/bhn051 [PMC free article] [Cross Ref].

BESZÁMOLÓ A KÖRNYEY TÁRSASÁG 2014. ÉVI TUDOMÁNYOS ÜLÉSÉRŐL

*A Környey Társaság alapítója: dr. Pálffy György†
Az alapítói jogok gyakorlója: dr. Poór Gyula
Örökös tiszteletbeli elnök: dr. Környey Edith
A kuratórium elnöke: dr. Komoly Sámuel
A kuratórium társelnöke: dr. Kopa János
A kuratórium titkára: dr. Kovács Norbert*

Tagok:

dr. Barzó Pál,
dr. Bereczki Dániel,
dr. Bodosi Mihály,
dr. Csiba László,

dr. Dóczi Tamás,
dr. Fekete Sándor,
dr. Gallyas Ferenc,
dr. Hegedűs Katalin,

dr. Komoly Sámuel,
dr. Szirmai Imre,
dr. Vécsei László

A Környey Társaság honlapja: <http://neurology.pote.hu>

A pécsi Környey Társaság 2014. április 11-én tartotta szokásos évi emlékülését Pécsen. Az ünnepi események a hagyományoknak megfelelően a Rét u. 2. alatti klinikai tömbben kezdődtek, ahol a résztvevők megtekintették a klinikai tömb folyosóján látható Környey Emlékfalat, majd dr. Kopa János elhelyezte a megemlékezés koszorúját a klinika bejáratánál Reuter Camillo és Környey István domborművénél.

Üdvözlő beszédében köszöntötte a megjelenteket és elmondta, hogy ismét eljött a tavasz és mi ismét itt találkozunk a Rét utcai Klinikák kertjében, hogy régi mesterünkre emlékezve elhelyezzük köszönetünk és hálánk jeléül koszorúnkat Környey István emléktáblájánál. Az élet bölcs törvényszerűsége szerint most már teljesen az új generáció vette kezébe a hagyományok ápolását, szervezi és rendezi a Környey-emléküléseket. Örömmel tapasztalhatjuk, hogy tevékenységük sikeres. Az emlékülések évről évre új gondolatokat és új eredményeket is gerjesztenek, egyben rangot adnak a pécsi klinikai idegtudományok képviselőinek, tovább növelik a klinikák hírnevét, sőt mondhatjuk, becsületét is. Ezáltal Környey István szellemisége a közvetlen tanítványok segítségével a legújabb nemzedék er-



Dr. Kopa János megkoszorúzza a Környey-emléktáblát



Dr. Palkovits Miklós



Dr. Tuka Bernadett

kölcsi és tudományos haladásának alapja lett, hirdeti a helybéli klinikai idegtudományok töretlen fejlődését. Ezért az eredményért az új nemzedéket dicséret illeti.

Dr. Környey Edithet, az örökös tiszteletbeli elnököt virágcsokorral köszöntötték.

Ezután a résztvevők átvonultak a Pécsi Akadémiai Bizottság Székházába, ahol megkezdődött a tudományos ülés programja.

Dr. Komoly Sámuel a Társaság elnöke köszöntötte a hallgatóságot és röviden ismertette az elmúlt év jelentősebb eseményeit és a tudományos ülés programját.

Ebben az évben a Társaság Kuratóriuma dr. Palkovits Miklós akadémikusnak ítélte a Környey Emlékfa Díjat. Az emlékezőadás megkezdése előtt dr. Komoly Sámuel, a pécsi neurológiai klinika tanácsvezető egyetemi tanára, a Környey Társaság elnöke ismertette dr. Palkovits Miklós igen gazdag tudományos pályafutását, majd felkérte az emlékezőadás megtartására.

Dr. Palkovits Miklós előadásának címe: A centrális catecholamidok szerepe a stresszválaszban. A szerző előadásában legújabb tudományos eredményeit ismertette, amely olyan érdeklődést keltett, hogy a szokásoktól eltérően hozzászólásoknak is helyet kellett biztosítani. A beszélgetésjellegű vita után a jelenlévők is nagy elismeréssel nyilatkoztak dr. Palkovits Miklós tudományos eredményeiről. Ezt követően dr. Komoly Sámuel elnök és dr. Kopa János társelnök átadták dr. Palkovics Miklósnak a Környey Emlékfa Díjat, aki elismerését fejezte ki az iskolaalapító személyét illetően és kifejezte örömét, mivel a díjat jelentős megtiszteltetésnek tartja.

A díjátadás után a megjelentek közös ebédet vettek részt, ahol alkalom nyílt a tudományos eredmények további megbeszélésére és baráti beszélgetésekre is.

A szünetet követően az emlékező az idegtudományok területén tudományos munkát végző fiatal kutatók *Környey Emlékérem pályázatának* ismertetésére került sor. Dr. Kovács Norbert, a Kuratórium titkára ismertette a pályázat eredményét. Elmondta, hogy ebben az évben hét pályamunka érkezett a Kuratóriumhoz. Szokásosan neves kutatókból álló zsűri bírálta el a pályaműveket. Mindegyik beérkezett pályaművet igen magas színvonalúnak értékelték, ezért úgy döntöttek, hogy a legkiemelkedőbb eredményt bemutató kutatás kapja a Környey Emlékérmét és a többi pályamunkát elismerő oklevéllel jutalmazzák.

2014-ben a Környey Emlékérmét Tuka Bernadett, az MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport SZTE, ÁOK, Neurológiai Klinika tudományos segédmunkatársa kapta meg *A migrén patomechanizmusának kísérletes és klinikai vizsgálata (a hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP) szerepe a trigeminovascularis rendszerben) és lehetséges neuroprotektív molekulák tesztelése (kinurenin-útvonallal)* című pályamunkájáért. A szerző szabad előadásban mutatta be az eredményeket. Az előadás után dr. Kovács Norbert, a Kuratórium titkára jókívánságai kíséretében adta át a Környey Emlékérmét.

Elismerő oklevelet vehettek át a következő fiatal kutatók:

Dr. Forvithné dr. Demeter Ildikó (Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika): Neuroprotektív vizsgálatok kinurensav-analógokkal.

Dr. Kis Dávid (Szegedi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika): A funkcionális MRI és valószerűségi traktográfia felhasználási lehetőségei a klinikai idegsebészetben.

Orsi Gergely (Pécsi Diagnosztikai Központ): Különböző intrinsic és extrinsic környezeti tényezők hatása az agyi morfológiára.

Dr. Szabó Nikoletta (Szegedi Tudományegyetem)

tem, Neurológiai Klinika): Primer fejfájásbetegségek és a neurodegeneratív kórképek neuroimaging módszerekkel való vizsgálata, biomarkerek azonosítása.

Dr. Szalárdy Levente (Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika): Új biomarkerek azonosítása sclerosis multiplexben.

Dr. Varga Eszter (Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika): A nem szó szerinti nyelvhasználat vizsgálata szkizofréniában.

A tudományos ülés *a legújabb kutatások* tárgykörrel folytatódott. Ebben az évben a Környey Társaság Kuratóriuma dr. Ábrahám Istvánt (egyetemi docens, PTE, ÁOK Élettani Intézet, PTE, Szentágothai János Kutatóközpont, Molekuláris Idegéletani Kutatócsoport, PTE, Idegtudományi Centrum, Centre for Neuroendocrinology, University of Otago, Új-Zéland) kérte fel legújabb tudományos eredményeinek bemutatására. Előadásának címe: *Az ösztrogén nem klasszikus hatásai a bazális előagyi kolinerg neuronokon: a molekuláktól a viselkedésig*. Ezt az előadást is nagy érdeklődéssel és elismeréssel fogadta a hallgatóság és ebben az esetben is a levezető elnök vitalehetőséget adott.

A tudományos ülés zárásaként Komoly Sámuel



Dr. Ábrahám István

és munkatársai ismertették folyamatban lévő kutatásaik eredményét „*Új biomarkerek azonosítása különös tekintettel az idegrendszerben lerakódó szabad vas toxicitására, a vastoxicitás kiváltotta oxidatív stresszre és innate immunreakcióra transzlációs vizsgálatokkal (TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017)*” címmel.

A Környey Társaság összejövetelét közgyűlés zárta.

Prof. dr. Kopa János

Benfogamma 300 mg

Oki terápia a cukorbetegség szövődményeinek kezelésében

- **csökkenti a diabeteses szövődmények progresszióját**^{1,2,3}
- **gátolja a hiperglikémiás eredetű károsodás négy alternatív anyagcsere-útvonalát**^{4,5}
- **megelőzi a glikációs végtermék (AGE) által indukált mikro- és makrovaszkuláris endotheliális diszfunkciót**¹
- **segíti a tiaminhiányos állapotok hatékony kezelését, mert a benfotiamin biohasznosulása ötször jobb a tiaminhoz képest**⁶



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005.
3. Pan X et al.: Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351.
4. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape U A, Porta M: Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem.* 281(14): 9307-9313, 2006.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundert-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997

Benfogamma 300 mg filmtableta - rövidített alkalmazási előírás
ATC kód: A11DA03

Terápiás javaslatok: A Benfogamma 300 mg filmtableta B1-vitaminhiány okozta neuropathiák és cardiovascularis betegségek kezelésére ajánlott, ha a B1-vitaminhiányos állapotok kezelését étrendi eszközökkel nem lehet megoldani.

Adagolás és alkalmazás: Amennyiben másképp nem rendelik, a szokásos adag naponta egyszer 1 filmtableta. A filmtablettákat egészben, egy kis folyadékkal kell lenyelni. Az alkalmazás időtartama a terápia eredményességétől függ. Neuropathiák kezelésére kezdetben Benfogamma 300 mg filmtablettát kell szedni legalább 3 hétig. Ezután a fenntartó kezelést a terápias válaszhoz kell igazítani. Abban az esetben, ha a terápias válasz 4 hét után hiányzik vagy nem kielégítő, a terápiát felül kell vizsgálni.

Ellenjavallatok: Benfotiaminnal, tiaminnal vagy a Benfogamma 300 mg filmtableta bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók (urticaria, exantherma), gasztrointesztinális zavarok (pl. hányás) Ezen mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a placeboval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal való oki összefüggés nem kielégítően tisztázott és dózisfüggő lehet.

Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V)

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA: Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA: 2012. 03.08.

A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2012. augusztus 24.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Aktuális árak a www.oepp.hu honlapon találhatóak.

	Bruttó fogy. ár	Normatív támogatás összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén	KGY keret terhére kiváltható
BENFOGAMMA 300 MG FILMTABLETTA 30x	5 103 Ft	0 Ft	5 103 Ft	Igen

Magyarország átfogó
egészségvédelmi szűrőprogramjának
Aranyfokozatú Főtámogatója



A Magyar Diabetes Társaság Aranyfokozatú támogatója.

Wörwag Pharma Kft., 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54. Tel.: (06 1) 345-7350, fax: 345-7353, www.woerwagpharma.hu, e-mail: info@woerwagpharma.hu

Szellemi frissesség nap mint nap



AZ AGYI KERINGÉS KARBANTARTÓJA

Cavinton[®]
VINPOCETIN
Forte 90x



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: 431-4907 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505-7032 drugsafety@richter.hu

Gyógyszerkészítmény megnevezése: Cavinton® forte tableta Hatóanyag: 10 mg vinpocetin tablettánként Terápiás javallatok: Neurológiában: az agyi keringésvizsgálatok különböző formái: post-stroke állapotok, vertebrobasilaris területi keringési elégtelenség, vascularis dementia, agyi arteriosclerosis, posttraumás-, hypertensív encephalopathia. Agyi keringésvizsgálatok psychés vagy neurológiai tüneteinek csökkentése. Szemészetben: az érhártya és ideghártya krónikus vascularis betegségei. Fülészetben: perciepció típusú halláscsökkenés, Menière-betegség, tinnitus. Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Gyermekkorban történő alkalmazásával kapcsolatban kellő klinikai vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre. Adagolás: Szokásos adagja 3-szor naponta 1 tableta (30 mg/die). A tablettát étkezés után kell bevenni. Vese- és májbeteggek részére az adagolás módosítása nem szükséges. Mellékhatások: Cardialis (0,1%): ST-depressio, QT-megnyúlás, tachycardia, extrasystole. Összefüggésük a Cavinton kezeléssel spontán előfordulási arányuk miatt nem bizonyított. Vascularis (0,8%): vérnyomás kismértékű változása (főleg csökkenése), bőr-kipirulás. Idegrendszeri (0,9%): alvászavar (insomnia, somnolentia), szédülés, fejfájás, gyengeség előfordulhat, de ezek a tünetek összefügghetnek az alapbetegséggel is. Gastrointestinalis (0,6%): hányinger, gyomorégés, szájszárazság. Allergiás bőrtünetek 0,2%-ban fordultak elő. Gyógyszerkölcsönhatás: Ez idáig nem ismeretes. Figyelmeztetés: Hosszú QT szindróma, vagy QT megnyúlást okozó gyógyszerek párhuzamos alkalmazása során EKG-kontroll javasolt. Laktóz intolerancia esetén figyelembe veendő, hogy a készítmény 5 mg-os tablettánként 140 mg, a forte (10 mg-os) tablettánként 83 mg laktózt is tartalmaz. Rendelhetőség: Csak vényre kiadható gyógyszer. Teljes ár: Cavinton forte tableta 30x: 761 Ft, Cavinton forte tableta 90x: 1673 Ft. TB támogatás: normatív, 25%-os támogatás, Cavinton forte tableta 30x: 190 Ft, Cavinton forte tableta 90x: 418 Ft. Térítési díj: Cavinton forte tableta 30x: 571 Ft, Cavinton forte tableta 90x: 1255 Ft. Az utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2010. 02. 25. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Forgalomba hozatali OGYI engedély száma: OGYI-T-7511/01-02. További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz! Lezárás dátuma: 2014. 09. 17. RGD: 75479/HU