

Adolescens idiopathiás scoliosis
etiopathomechanizmus
(konceptiók 2020-ban)

Dr. Viola Sándor

Miért érdekes az etio-pathomechanizmus vizsgálata?

- Etiológia ismeretlen
- Progressziót nem tudjuk előre
- Következményei felnőtt korra ismertek
- Néhány következmény:
 - -Weinstein SL 2009: gyakoriság 2-3%, 0,3-0,5% görbülete nagyobb mint 20 Cobb fok. Kezeletlen AIS hölgyek férjhez mentek, gyerekeket szültek, aktív életet éltek. Ugyanakkor *gyakori gerinc fájdalom és tudó problémák* léptek fel nagyobb görbületeknél.
 - Talic G;2017: scoliosis szignifikánsan befolyásolja az *életminőséget*, korreláció negatív (minél nagyobb a görbület, annál rosszabb az életminőség)
 - Li X; 2018: *több apnoe és hypopnoe alvás közben*. Minimal oxigén saturáció alacsonyabb. Apnoe és hypopnoe index magasabb, ha a convex oldalukon fekvő alszanak, mintha a concavon.

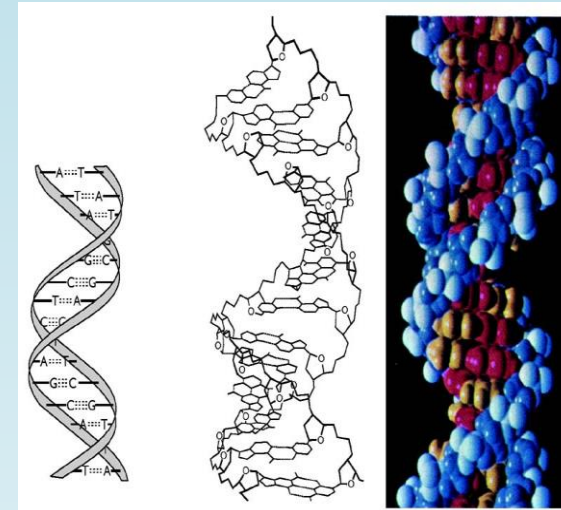
Theoriák

- 1.Genetika
- 2.Neuroendokrinológia : melatonin, calmodulin, leptin, növekedési hormon
- 3.Kötőszöveti elváltozások
- 4.Myopathia
- 5.Thrombocita elváltozások
- 6.Neurogén mechanizmus
- 7.Növekedés szerepe
- 8.biomechanika

Genetikai faktorok

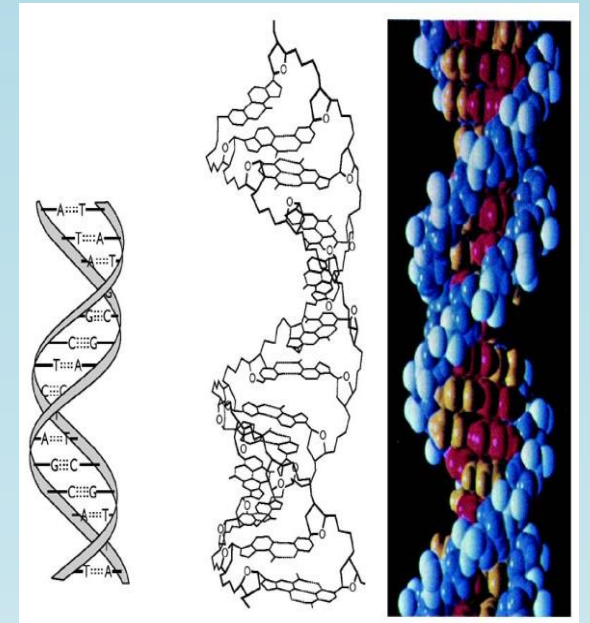
Az öröklés szerepe AIS- ben

- számos közleményben bizonyított
- Az öröklés módja (vitatott az öröklésmenet illetve egy vagy több gén szerepe)
 - - család analízis
 - - ikerkutatás
 - - komplex szegregációs analízis
 - - molekuláris genetika

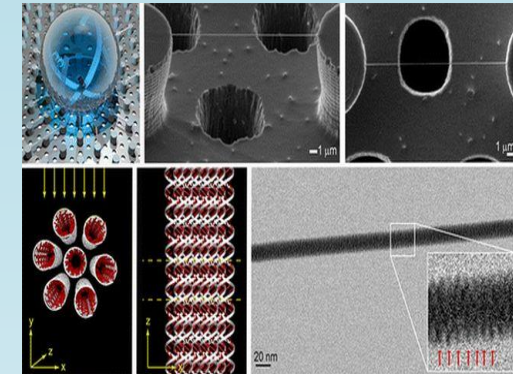


Genetikai faktorok

- ◉ 6,9,16 chromosoma (Miller, 2005)
- ◉ 19.chromosoma p13 (Alden,2006)
- ◉ polymorfizmust találtak olyan génekben, melyek az axonokhoz kötöttek (3p26.3 SNPs,ROBO,...) (Sharma S: 2011)



- A allél SNP-t mutat a MATN 1 génben, összefüggésbe hozható AIS-el (Bae 2012)
- SNP (single -nucleotide polymorphism)-418G/C nem hozható összefüggésbe AIS előfordulással, azonban progresszivitását jelenti (Jiang 2012)



GENETIKA REVÍZIÓJA ÉS ÚJABB GYANÚSÍTOTT GÉNEK

- Genetikai modell
- *Zebrafish*: Mivel egyszerű szaporítható, gyorsan fejlődik, embrióállapota könnyen megfigyelhető és manipulálható, a gerincesek kutatásának elterjedt modellorganizmusa, egyike azon kevés fajoknak, amelyeket kísérleti célból az űrbe is felvittek. A nagy érdeklődésnek köszönhetően ez az egyik első olyan organizmus, amelyek teljes genomját azonosították

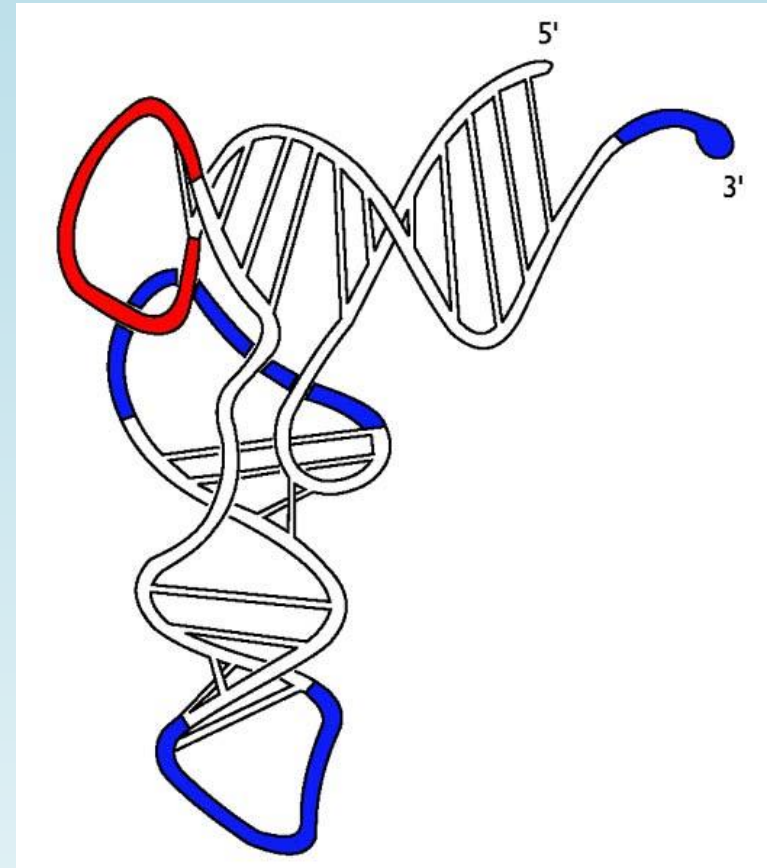


LBX1 és GPR126

- 2011, Ikegawa és mtsai az első GWAS –t végezték népes AIS populációban, azt találták, hogy a ladybird homeobox 1 (**LBX1**) *gén variáció szignifikáns összefüggésben volt AIS megjelenésével.*
- Két évvel később az előző GWAS adatai alapján Ikegawa et al. egy újabb gént, G protein–coupled receptor 126 (**GPR126**) is felelőssé tettek az AIS kialakulásáért. A két gén lenne felelős a gerinc abnormal fejlődéséért, valamint a neural system növekedési zavaráért.
- További tanulmány szükséges annak tisztázására , hogy az **LBX1 és GPR126 variációja változtatja meg a z AIS rizikóját?**
- Ogura Y; (2016): az **első AIS locus az LBX1 mellett található** (Transcription factor LBX1 protein, ezt emberben az LBX1 gén kódolja)

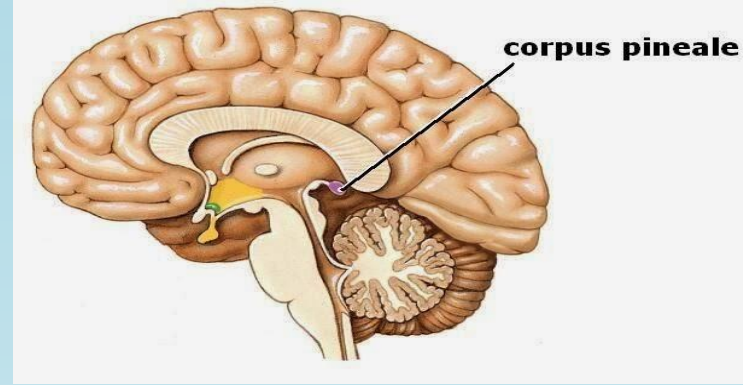
Mi nem hozható összefüggésbe AIS-el?

- estrogen receptor 1 (ESR1) ,
- estrogen receptor 2 (ESR2) ,
- matrilin 1 (MATN1) ,
- melatonin receptor 1B (MTNR1B) ,
- tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) ,
- DOT1L



Neuroendokrinologia

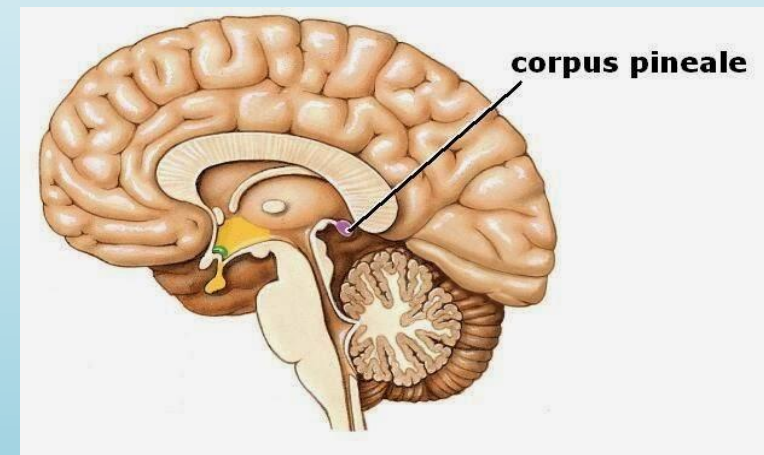
Melatonin



- ◉ **1983 Duboset-Machida: pinealektomizált csirkében scoliosis fejlődött ki**
- ◉ **Bagnal: melatonin GH által szabályozott**
- ◉ **progereszív scoliosisos esetek 35%-ában csökkent melatonin szint**
- ◉ **paraspinális izmok calmodulin tartalma magasabb a convex-, alacsonyabb a concav oldalon. Trombocytákban sem calmodulin sem melatonin szint nem reprezentálja az izmokban talált eltéréseket. (Acaroglu E : 2009)**

Melatonin

- ◉ melatonin receptorokban nincs mutáció (Shyy 2010)
- ◉ MT 2 receptor kevesebb ALS-ben osteoblastokban, mint kontrollban(Man 2013)
- ◉ további kutatás kell a hormon humán biológiai szerepéről (Giardo 2011)



Neuroendokrinologia

Leptin

- normál leptin szint, alacsonyabb adipogen képesség, csökkent leptin receptor szám , leptin hyposzenzitivitás (Liang 2012)

Növekedési hormon

- Növekedési hormon kezelés a már meglévő AIS progresszióját okozhatja
- GH receptorokban nincs – az előzőleg feltételezett- nucleotida protein polimorfizmus (Yang Y: 2011)
- Progressio esetén AIS-ben magasabb GH (Viola S, Péter F 2008)

Kötőszövet elváltozásai

- ◉ *Proteoglikán és kollagén discus intervertebralisban.*
- ◉ Pedrini mtsai, Taylor mtsai: GAG és kollagen eloszlása nukleus pulposusban szokatlan vs. Oegema mtsai: cáfolták
- ◉ Roberts mtsai: az elváltozások másodlagosak az asszimetriás terhelés következményei
- ◉ *Elasztikus rostok:*
- ◉ A bőr közép és mély rétegében található elasztikus rost elváltozások, valamint tip I. izomrost eltérései is (Echenne mtsai)
- ◉ elasztikus rostok elváltozásai spinalis ligamentumokban (Hadley-Miller mtsai)
- ◉ *Konklúzió :az elváltozások másodlagosak a terhelés asszimetriájja okozza*

◉ **Myopathia**

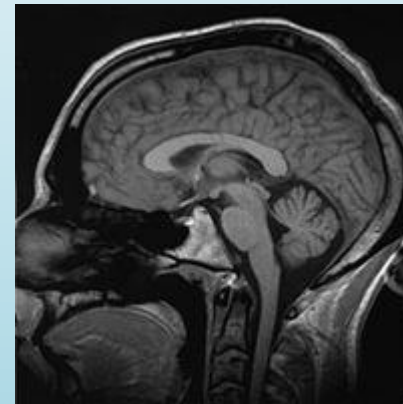
- ◉ tip I (lassú) és tip II (gyors) izomrostok elkülönítése, tip II csökken ALS-ben paraspinális izmokban (Spencer és Eccles)
- ◉ hasonló elváltozás gluteus mediusban (Sahgal)
- ◉ konvex oldalon tip I-II normál eloszlású, konkáv oldalon tip I csökkenés (Bylund)
- ◉ tip II nagysága és száma csökkent (Slager)
- ◉ Yarom és Low munkacsoportja is myopathiát talált
- ◉ *Konklúzió: másodlagos elváltozások, de lehetnek sejtmembrán defektus tünetei is*

- ***Thrombocytá elváltozások***
- ***Tézis : Actin-myosin elváltozásai izmokban és thrombocytákban egymás tükröi, azonban utóbbiban az elváltozások nem lehetnek pl.terhelés következményei. Az itt találtak perdöntőek lehetnek.***
- **Muhlrad és Yaromí :actin-myosin aktivitás csökkent,Metallofil thrombocyták száma nagyobb**
- **Calmodulin szint magasabb progressiv AIS-ben (Kindsfater)**
- **Machida:a melatonin Calmodulin antagonistá**
- **Magasabb negatív töltés a felszínen**
- **Konklúzió: sejt membrán defektus**

⊙ Neurogén mechanizmus

- ⊙ biothesiometer: vibrációs érzékelés vizsgálata közleményről közleményre más eredményt ad
- ⊙ calorizációs-teszt: abnormál nystagmus
- ⊙ posturál misinformáció (cortical ev.pot. vizsgálata)
- ⊙ syrinx 17-47 %, közleményenként más százalékban, de MRI-vel detektált, Chiari I malformáció. Ezek *valószínűleg másodlagosak, vöngálódás következményei ,vagy direkt, vagy indirekt a csontos és lágyrész elemek eltérő növekedési gyorsasága miatt*
- ⊙ elektronmikroszkópos vizsgálat convex és concav oldali neuronokból szignifikáns oldalbeli , valamint normál kontrolhoz képest is eltérést észlelt. (Repko M : 2008)

- **belső fül genetikailag determinált elváltozása lehet ok.
Egyensúlyi szerv- genetikailag determinált - eltérése a test rotációs mozgását helytelenül értelmezi, ezen keresztül befolyásolja a központi idegrendszert, mely után helytelen információ miatt tartási egyensúlytalanság lép fel.
(Patten SA: 2011)**
- **agykéreg eltérés MRI-vel (Wang 2012)**



◉ **Növekedés szerepe**

- ◉ Scoliotikusok magasabbak és szikárabbak
- ◉ Scogland, Miller: gyors növekedési szakasz 1 évvel korábban történik AIS lányoknál
- ◉ Archer, Dickson: nagygörbületű AIS lányok magasabbak
- ◉ menses kezdés időpontja kínai AIS betegeken kitolódik (Mao 2011)
- ◉ Willner: növekedési hormon szint magasabb AIS-ben
- ◉ *Konklúzió: növekedést számos hormon befolyásolja. Vizsgálatok nem hasonlíthatók össze. (életkor, görbület foka, progresszió mértéke stb.)*

- ◉ **Biomechanikai faktorok**
- ◉ **Csontminőség-BMD: Li ,XF: 1966 - 2007 ig
megjelent közleményeket revideált, melyek közül
20 olyat talált melyek a mai kutatási elveknek
megfelelő kritériumok szerint vizsgált. Mindegyike
AIS-ben alacsony BMD-t észlelt. Okokat kell kutatni
(2008)**
- ◉ **Izületi lazaság inkább a progressziót segíti**
- ◉ **Lordoscoliosis etiologiai szerepe**
- ◉ **Csigolyatest növekedési különbsége antero-
posterior síkban**

◉ Somerville theoria

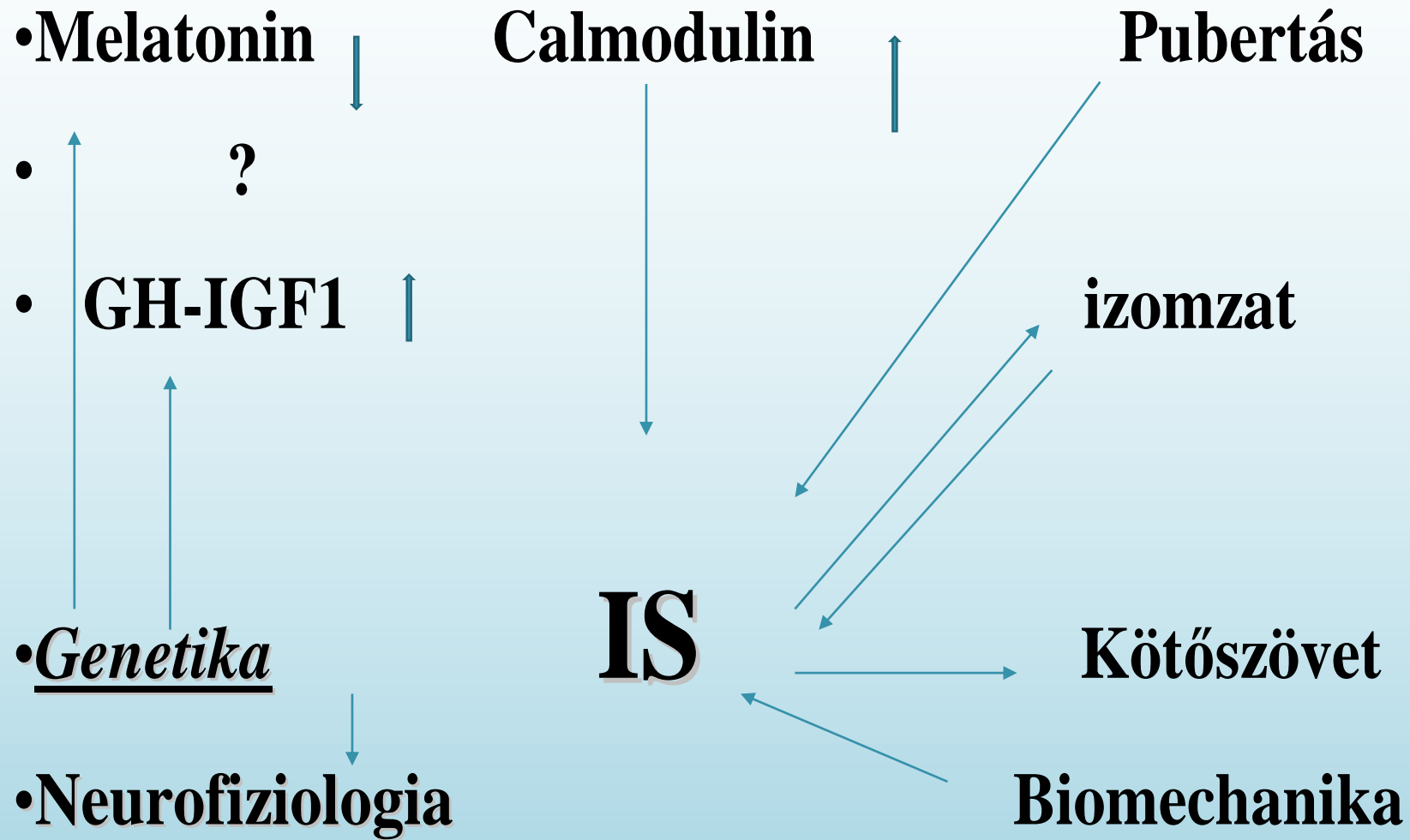
- ◉ *Rotacional lordosis* -elülső csigolyafél túlnövekszik -
collapsus a coronalis síkban

◉ thoracospinal-koncepció

- ◉ - jcd-bcl AIS-ben bal oldali bordaívek hosszabbak és
fokozottan vascularizáltak. - unilateralis bordaresectió 46
Cobb fokos scoliosist javított (Sevastik)

- Asszimetriás csigolyanövekedés-ékképződés-asszimetriás izomműködés (Stokes, 2006)
- Csigolyatest elülső felének relatív túlnövekedése - lordotikus hát (Guo, 2005)
- m.erector spinae iliocostalis gyengébb és csökkent EMG aktivitású a konkáv oldalon (Viola, 2006)

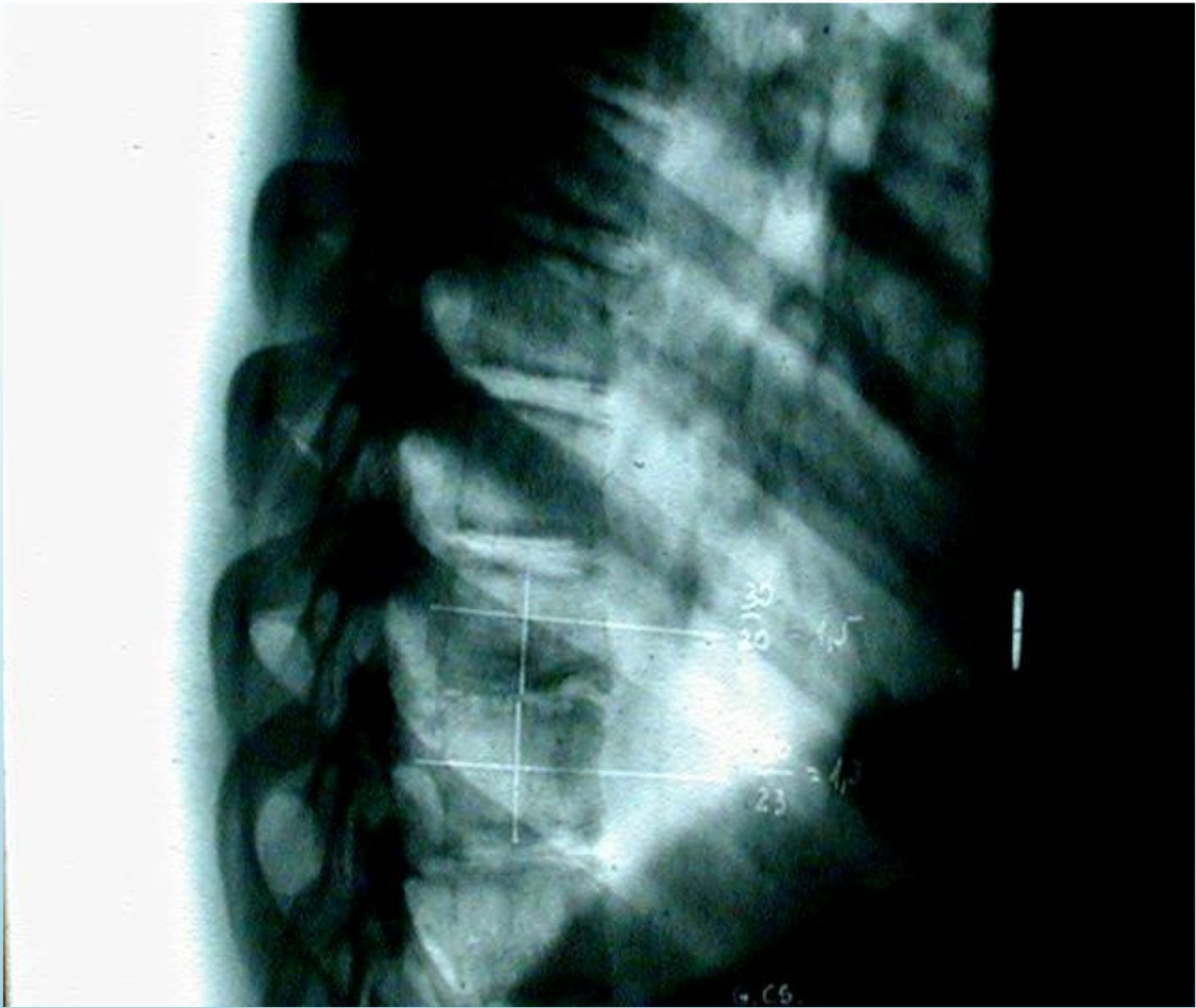




◉ Gyakorlatban felhasználható

◉ Anamnaesis

- ◉ családi halmozódás
- ◉ magas termet
- ◉ „előreszaladt” pubertáskori gyors növekedés



Etiologiai teoriák

- Osteoporosis: Lyon, Gardemin, Bredford.- Runge nem észlelte
- Növekedési zavar: Aufdermaur
- Scoliosissal megegyező ok: Beran, Deacon, Dicson. Cáfolja Mau
- Myopathia: Fitzsimons
- Muscularis: Lambrinudi (1932), Salter, Fisk Ischiocruralis feszülés
- Metabolikus: Mühlbach, Simon (ALP)
- **Genetika: autosom domináns: Halal, Domisse, Damborg(ikerkutatás, 2,8% előfordulás)**

PALAZZO C; SAILHAN F; REVEL M SCHEUERMANN'S DISEASE: AN UPDATE.(2014)

- A Scheuermann-kór juvenilis osteochondrosis.
- A növekedési porc betegsége, a genetikailag gyenge növekedési porc reakciója repetitív „strain”-re. (igénybevétel)
- A röntgen tünetek a zárólemez léziókkal függenek össze-így az ékképződés, zárólemez egyenetlenségek, Schmorl-csomók (intraosseus disk herniation).
- Discus eltérések gyakoriak, valószínűleg másodlagosak a discus-csigolya komplexum diszfunkciója következtében.

Feltételezhető pathomechanizmus (theoria)

- Megkésett –elmaradt csontkor
- Fokozott csont anyagcsere
- Trabeculáris csont denzitás csökkenése együttesen:
- —————> fissurák a meggyengült zárólemezen,(sclerózis, apró vagy nagy Schmorl hernia) —————> elzáródott foramenek a csontos zárólemezen —————> a discusba penetráló capillárisok elzáródnak —————> discus intervertebrális folyadéktartalom csökkenése, majd degeneráció
- Történés T4-5: a zárólemez „törések gyógyulása „ de a discus intervertebrális- tekintve hogy már nincs vérellátás- nem regenerálódik: ékcsigolyák,szűk rések (degenerált discus) kötött kyphosis: post Scheuermann

- Köszönöm a figyelmet

