Neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások jellemzői, csontminőség szerepe, kezelési stratégia és eredmények

Dr. Halmai Vilmos

PhD értekezés

Doktori iskola vezetője:	***Prof. Dr. Nagy Judit***
Alprogramvezető:	***Prof. Dr. Bellyei Árpád***
Mentor:	***Prof. Dr. Illés Tamás***

Pécsi Tudományegyetem Orvosegészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Ortopédiai Klinika

2004

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke 1

2. Bevezetés, célkitűzések 3

3. Neurofibromatosis-1-ről általában 5

4. Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerinc deformitáso . kialakulásában. 14

4.1 Bevezetés 14

4.2 Beteganyag és módszer 21

4.3 Eredmények 23

4.3.1. Ágyéki gerinc eredmények 23

4.3.2. A scoliosis/kyphosis és a csontsűrűség kapcsolata 24

4.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok 26

4.4. Megbeszélés 26

5. Csigolyák hisztomorfometriai jellemzői neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitásokban 30

5.1 Bevezetés 30

5.2. Módszer 31

5.3. Beteganyag 33

5.4. Eredmények 34

5.4.1. Csontgerendák átlagos vastagsága 34

5.4.2. Csontgerendák relatív területi aránya 35

5.5. Megbeszélés 37

6. Dystrophiás scoliosis és genetikai polimorfizmus 39

6.1. Bevezetés 39

6.2. Betegek és módszer 39

6.3. Eredmények 41

6.4. Megbeszélés 43

7. A neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások műtéti kezelése 45

7.1. Bevezetés 45

7.2. Beteganyag és módszer 46

7.3. Eredmények 49

7.3.1. Non-dystrophiás görbületek 49

7.3.2. Dystrophiás görbületek 50

7.4. Megbeszélés 55

8. Csontdenzitás idiopathiás scoliosisban 50 eset kapcsán 60

8.1. Bevezetés 60

8.2. Anyag és módszer 61

8.3. Eredmények 63

8.3.1. Görbületi jellemzők 63

8.3.2. Lumbalis csont ásványianyag-sűrűség 63

8.3.3. Femoralis csont ásványianyag-sűrűség 64

8.3.4. Korrelációs vizsgálatok 65

8.4. Megbeszélés 68

9. Eredmények összefoglalása, következtetések 72

10. Melléklet 79

11. Köszönetnyilvánítás 81

12. Szerző közleményei 83

13. Irodalomjegyzék 87

1. Rövidítések jegyzéke

AA	aminosav
AIS	adoleszcens idiopathiás scoliosis
ALP	szérum alkalikus foszfatáz szint
BMC	csont ásványianyag-tartalom (bone mineral content)
BMD	csont ásványianyag-sűrűség (bone mineral density)
BMI	testtömeg index (body mass index)
Ca	szérum kalcium koncentráció
CAL	cafè-au-lait macula
CD	Cotrel-Dubousset
CHOL	szérum koleszterin szint
COL1A1	prokollagén α1[1]
CREAT	szérum kreatinin koncentráció
CT	komputertomográfia
CSRA	csontgerendák relatív területi aránya
CSV	csontgerendák átlagos vastagsága
DDC	háti jobbra konvex görbület
DXA	kettős energiájú röntgen-foton-abszorpciometria (dual X-ray absorptiometry)
EDTA	etilén-diamin-tetra-ecetsav
ESR	ösztrogén receptor gén
GAG	glükóz-amino-glikán
GDP	guanozin-difoszfát
GPT	szérum glutamát-piruvát-transzamnináz szint
GTP	guanozin-trifoszfát
HE	hematoxilin-eozin
HTC	hematokrit
IS	idiopathiás scoliosis
LSC	ágyéki balra konvex görbület
Mg	szérum magnézium koncentráció
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat (magnetic rezonance imaging)
Na	szérum nátrium koncentráció
NF1	neurofibromatosis 1 vagy von Recklinghausen betegség
NF2	neurofibromatosis 2 vagy centrális neurofibromatosis

P	szérum foszfát koncentráció
PCR	polimeráz lánc reakció (polymerase chain reaction)
pH	hidrogén ion koncentráció
pQCT	perifériás kvalitatív komputertomográfia
PRD	progresszív rotációs diszlokáció
PROT	szérum összfehérje szint
PTH	szérum parathormon-szint
QCT	kvalitatív komputertomográfia
SD	szórás (standard deviation)
SP	szérum savi foszfatáz szint
T3	szérum trijód-tironin szint
T4	szérum tiroxin szint
TRP	tubuláris foszfát reabszorpció
TSH	thyreoidastimuláló hormon
U	szérum húgysav koncentráció
UBO	„azonosítatlan fényes objektum" a központi idegrendszerben (unidentified bright object)
uCa	vizelet kalcium koncentráció
uCREAT	vizelet kreatinin koncentráció
uMg	vizelet magnézium koncentráció
uNa	vizelet nátrium koncentráció
uP	vizelet foszfát koncentrációt
uU	vizelet húgysav koncentráció
VDR	D-vitamin receptor gén

2. Bevezetés, célkitűzések

Klinikánkon a neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások konzervatív és műtéti kezelése nem hagyományok nélkül való. Barta Ottó professzor és munkatársai az adott időszakban elérhető legeredményesebb módon közelítették meg ezt a nem túl gyakori, de az egyén számára jelentős morbiditást jelentő elváltozást, sikerrel [3,4,5]. Már ekkor számos olyan megfigyelést tett a neurofibromatosishoz társuló csontelváltozások, scoliosis tekintetében (etiológia, csontanyagcsere, osteomalacia, beosztás, leírás, irodalmi áttekintés), ami Magyarországon egyedülálló, korát megelőző volt, s nem utolsó sorban hozzávetőlegesen ugyanazon kérdésekre választ keresve közölte dolgozatait, amik jelen értekezés kiinduló pontjai is.

Hazánkba a 1990-es évek elején került bevezetésre a struktúrális gerincgörbületek háromdimenziós korrekcióját lehetővé tevő, Cotrel és Dubousset elvein alapuló műtéti eljárás [56]. A gerinc meghatározott csontos elemeihez poliszegmentális kapocsrendszeren kapcsolódó, a gerinc fiziológiás kontúrját kialakító kettős rúdrendszer speciális derotációs manőverrel csökkenti a gerinc frontális görbületeit és állítja helyre a fiziológiás sagittalis görbületi viszonyokat. Forradalmi változásokat hozott az eljárás: jelentős és tartós görbületi korrekció, korai mobilizáció, tartós posztoperatív immobilizáció és a külső rögzítés elhagyása jellemzik. A kezdetben túlnyomórészt idiopathiás scoliosis miatt operált esetekben alkalmazott eljárás hamar egyéb, neuromuscularis és congenitalis, valamint neurofibromatosishoz társuló görbületek esetében is alkalmazásra került. A neurofibromatosishoz társult görbületek műtétei során mind az anterior, mind a posterior feltárás során szinte kivétel nélkül mechanikailag kevésbé ellenálló, puhább, az instrumentárium által közvetített erőviszonyokat kevésbé elbíró csigolyákat találtunk, ami a görbületek korrekcióját, az instrumentációt megnehezítette, kivételes esetben

megakadályozta. Ezen gerinc deformitások az idiopathiás scoliosisnál alkalmazott elvektől és stratégiától különböző megközelítést kívántak. A csontállomány elégtelensége, általában a kezelési nehézségek a következő kérdéseket vetették fel:

A. Hogyan jellemezhető a neurofibromatosishoz társuló gerincdeformitásokban az axiális csontvázrendszer, miképp írható le a csontminőség makroszkópos elégtelensége?

B. Jelen van-e neurofibromatosisban valamilyen csontanyagcsere eltérés, infiltrálja-e a csontot neurofibromatosus szövet?

C. A monogenetikusan öröklődő neurofibromatosis 1-ben van-e öszefüggés a gerinc deformitások és a genetikai háttér között?

D. Fennáll-e valamilyen kapcsolat a csontállomány eltérése és a neurofibromatosis 1-hez társuló illetve egyéb struktúrális gerinc deformitások között?

E. A neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitások műtéti kezelésére meghonosított és alkalmazott elveink eredményesek-e saját beteganyagunk kezelési eredményei tükrében?

Doktori értekezésemben a fenti kérdésekre kerestem a válaszokat azzal a céllal, hogy a gerinc deformitások korrekciójára bevezetett új műtéti eljárás előnyeiből a neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások miatt operált betegeink is részesüljenek, kezelésük lehető legoptimálisabb módját meghatározzuk. Az egyes vizsgálatainkat külön fejezetekben kívánom ismertetni, demonstrálva azt, hogy egy valós klinikai probléma hátterének feltérképezése során hogyan próbáltunk lépésről lépésre közelebb kerülni az elváltozás természetéhez és lényegéhez. Az egyes fejezetekben ismertetett vizsgálatok bizonyos szempontból egymásra épülő, egymást követő gondolati egységekként is értelmezhetők.

3. Neurofibromatosis 1-ről általában

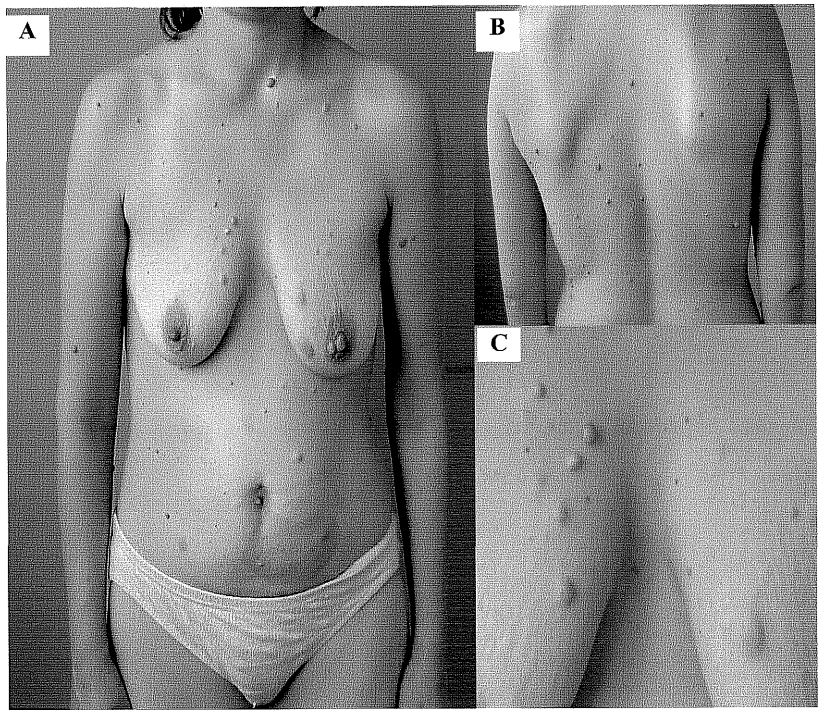
Von Recklinghausen 1882-ben tette közzé monográfiáját egy olyan elváltozásról, ahol bőr ésbőr alatti tumor nodulusok jelentkeznek és kapcsolódnak perifériás idegekhez [64,90]. Legalább 5 formáját különíthetjük el a neurofibromatosisnak: a klasszikus forma, *von Recklinghausen betegség vagy neurofibromatosis 1* (NF1) a leggyakoribb, az esetek 90%-ában ezt a formát látjuk. Az NF1-hez hasonlóan szintén autoszomális domináns öröklődést mutató *neurofibromatosis-2*-őt (NF2), vagy régi néven centrális formát főként a bilateralis akusztikus neurofibromák és egyéb központi idegrendszeri tumorok előfordulása jellemzi. Bőrérintettség és subcután neurofibromák is előfordulhatnak, szkeletális vonatkozásai azonban nem jellemzőek. A harmadik a *szegmentális neurofibromatosis*, ami nem az egész szervezetet, hanem annak csak egy meghatározott részét érinti, valószínű magyarázata a korai embrionális életben létrejött mutáció következtében kialakuló szomatikus mozaicizmus. Vannak, akik a szomatikus mutáció lehetőségét kétségbe vonják, a gén expresszivitás egy variációjának tartják, bizonyos esetekben tovább öröklődhet [37,62]. Ismert fentiek mellett a kevert, azaz *„mixed" forma* is, valamint a *Watson-szindróma* (kis méretű café-au-lait foltok, pulmonalis stenosis, kevés neurofibroma, a teljes NF1 gén deléciójának a lehetősége) [62]. Az NF1 diagnózisa akkor állítható fel, ha az 1978-ban megrendezett neurofibromatosis konszenzus konferencia által meghatározott kritériumok közül legalább kettő fennáll (3.1 táblázat [59,69]).

3.1 táblázat

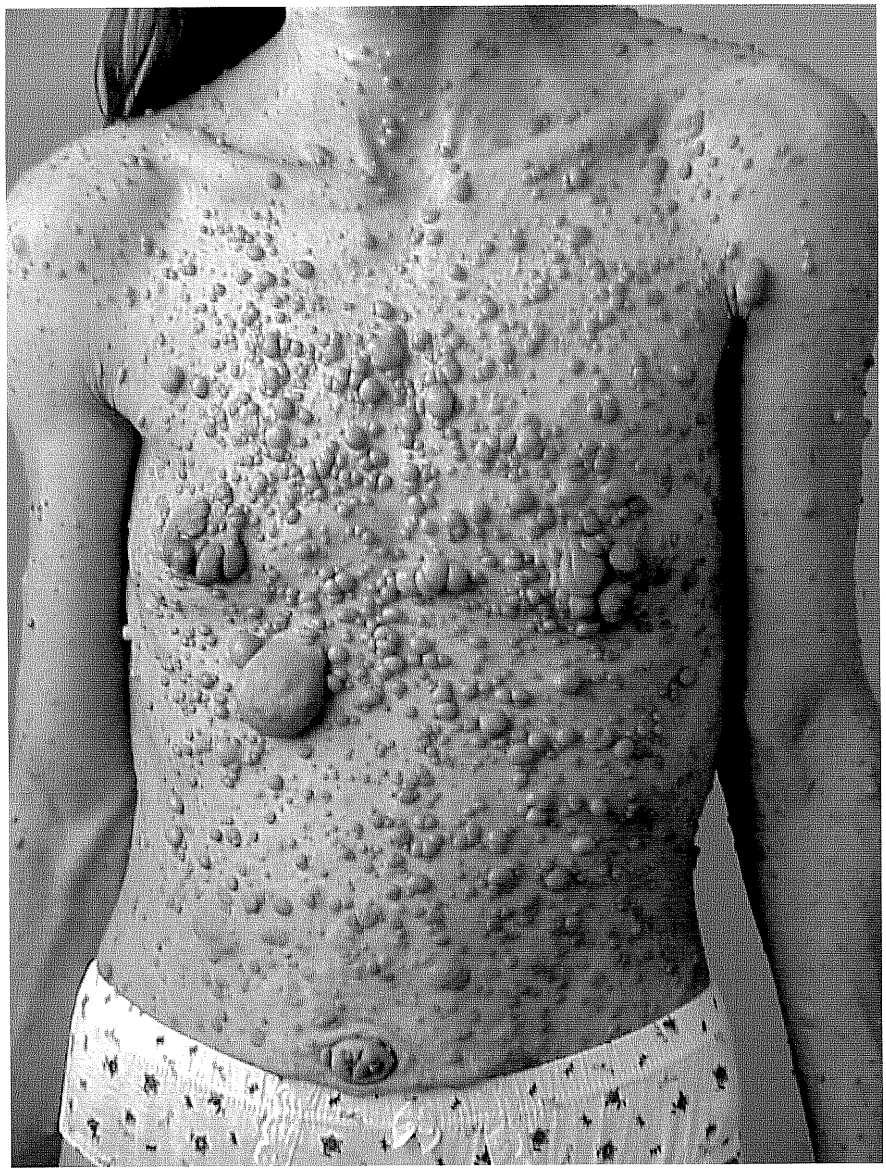
A neurofibromatosis-1 diagnosztikai kritériumai
▪ 6 vagy több café-au-lait folt, ami a legnagyobb átmérőjén > 5mm prepubertás idején, és > 15mm a legnagyobb átmérőjén mérve a pubertás utáni életkorban.
▪ 2 vagy több bármely típusú neurofibroma, illetve 1 vagy több plexiform neurofibroma.
▪ Szeplők az axilláris vagy az inguinális régióban.
▪ Opticus glioma.
▪ 2 vagy több Lisch nodulus (iris hamartoma).
▪ Elkülönült csontos lézió, mint pl. az os sphenoidale dysplasia vagy egy hosszú csöves csont cortexének elvékonyodása, álízülettel vagy nélküle.
▪ Elsőfokú rokon (szülő, testvér vagy utód) fenti kritériumnak megfelelő NF-1 betegsége.

Az NF1 a neuroectodermalis és a mesenchymalis szövetek rendellenessége [77,89]. Ezt a betegséget a pigmentált bőrtünetek (cafè-au-lait maculák, CAL), benignus cutan/subcutan neurofibromák jelenléte jellemzik (3.1, 3.2, 3.3 ábrák) [71].

3.1. ábra
8 éves fiú, anyai ágon familiáris halmozódású NF1. Törzsön, gluteális régióban, alsóvégtagon számos, 1,5cm-nél nagyobb café-au-lait macula.

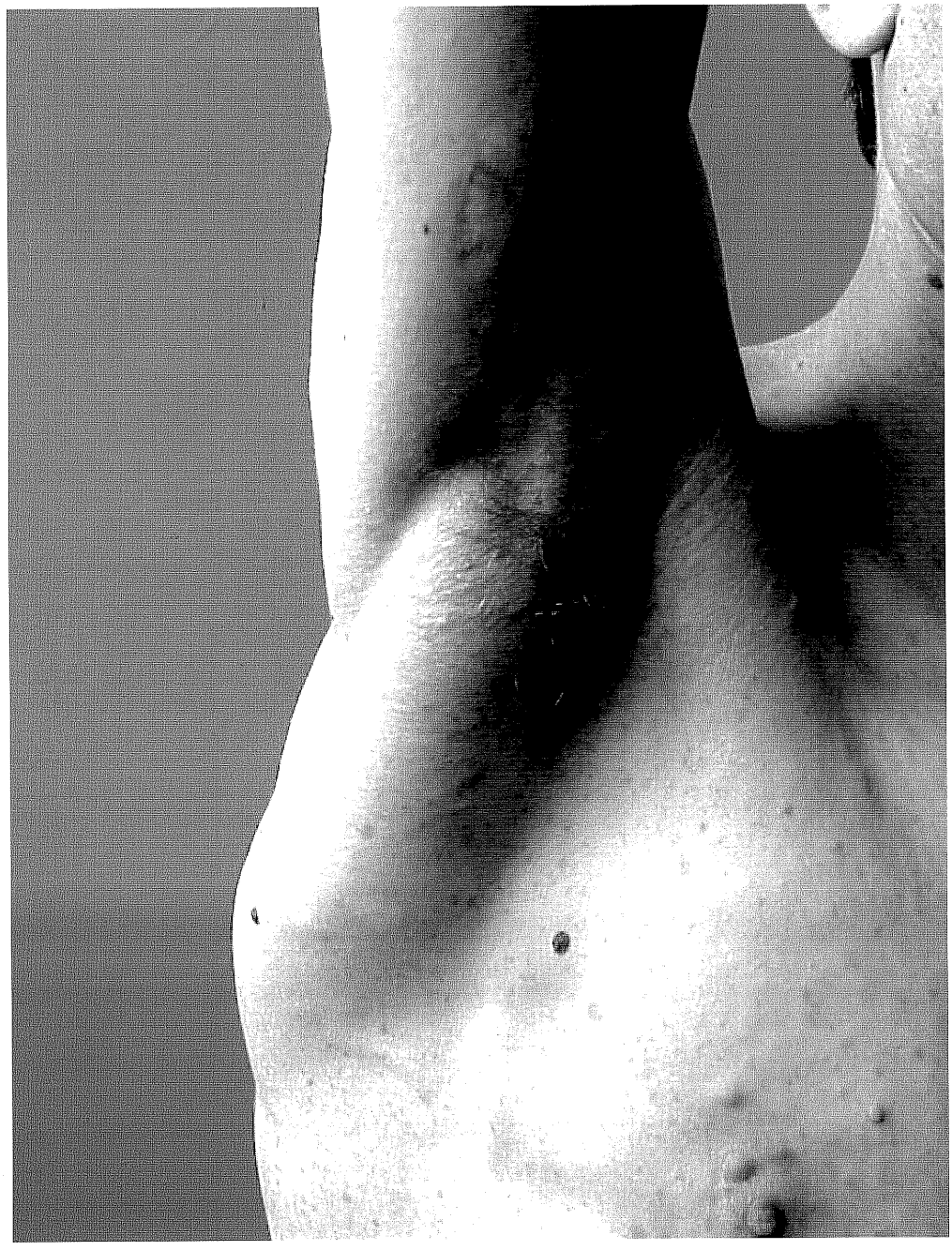


3.2 ábra
27 éves nőbeteg. Familiáris előfordulású NF1. Testszerte dermalis neurofibromák, a törzsön (A), háton (B) és közelebbről a mellkason (C).



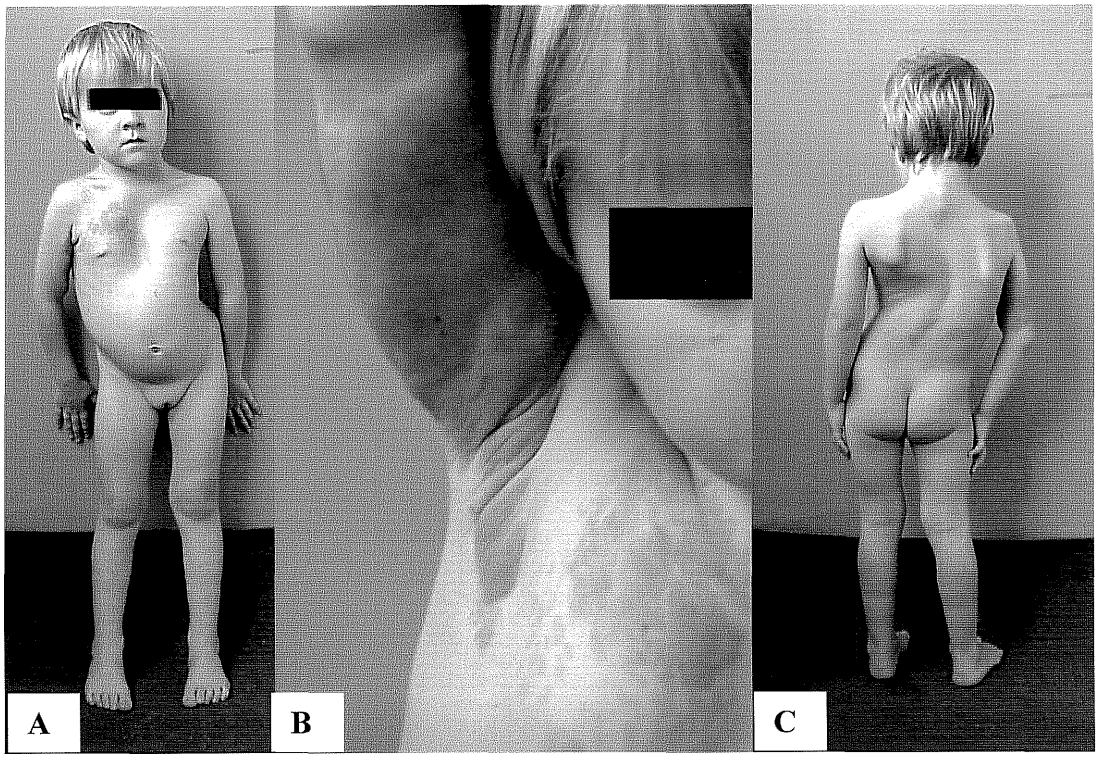
3.3 ábra
33 éves nőbeteg, familiáris NF1, két leánya gravis manifesztációkkal. Szinte az egész testet elfedik a multiplex neurofibromák (fibroma molluscum).

A bőrtünetek közül leggyakrabban a CAL foltok és az axillaris/inguinalis szeplősség vannak jelen, a betegek több mint 90%-ában (3.4 ábra).



3.4 ábra
25 éves férfibeteg, familiáris NF1, súlyos dystrophiás scoliosissal. Axillaris szeplőség, mellbimbó felett neurofibromák.

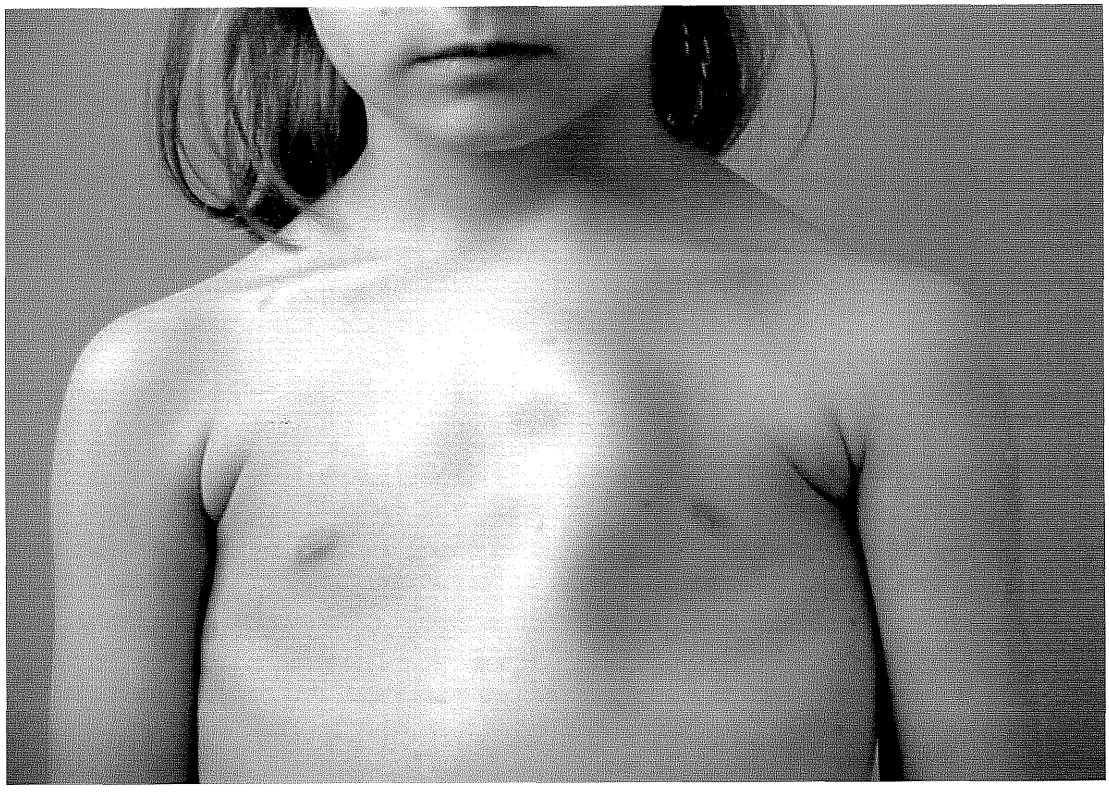
Az általában congenitalis plexiform neurofibromák ritkábbak, az adott testrész ill. végtag túlnövekedéséhez vezethetnek, malignitás szempontjából veszélyesebbek (3.5 ábra).



3.5 ábra
Hat éves leány, familiáris NF1, dystrophiás kyphoscoliosissal (A, B). Jobb mellkasfélre és felkarra terjedő plexiform neurofibroma a végtag lényegi túlnövekedése nélkül (C).

Az okuláris tünetek a pigmentált iris hamartomák (Lisch nodulusok) és az opticus gliomák. Egyéb jellemző tünetként a magasvérnyomás betegség, intracranialis és spinalis tumorok (extradurális intraforaminalis homokóra vagy Danbell tumor), valamint perifériás idegi tumorok előfordulása, tanulási zavarok sorolhatók fel [84]. NF1 érintette betegek 30-60%-ban koponya mágneses rezonancia vizsgálattal (MRI) T2 súlyozott felvételeken magas jelintenzitású elváltozások ábrázolódnak a bazális ganglionok, thalamus, kisagy és az agytörzs területén, amiket „azonosítatlan fényes objektumoknak" (UBO) neveztek el. Szerepük és pathológiájuk nem tisztázott. Fontos diagnosztikus elváltozások az osszeális manifesztációk, ezek lehetnek a csontok usuratioja, dysplasiája (pl. sphenoid dysplasia), tibia pesudoarthrosis, körülírt csontdefektusok, hosszú csöves csontok elhajlása, részleges túlnövekedés (3.6 ábra), ill. alulnövekedés (hypertrophia-hypotrophia), congenitalis rendellenességek (ékcsigolya,

bordahiány), osteomalacia, és legyakrabban az alább részletezett gerinc deformitások [3,4,5,21,54].



3.6 ábra
7 éves leány, familiáris halmozódású NF1. Mérsékelt háti scoliosis mellett aszimmetrikus mellkas deformitás, a bal oldali sternocostalis régió előemelkedésével.

Szervezetünk szinte bármelyik részét érintheti, a betegség lefolyását előre lehetetlen megjósolni. Fontos hangsúlyozni, hogy az NF1 felismerése napjainkban is a klinikai diagnózison alapszik, annak ellenére, hogy a pathogén NF1 gén mutációk ma már több mint 95%-os biztonsággal kimutathatók [47,65]. Súlyossági fokozatok szerint (Riccardi stádiumok I-IV.) az esetek 30%-a enyhe (I-II.), 70%-uk súlyos (III-IV.) lefolyást mutat [62].

A NF1 viszonylag gyakori (1/3000 az incidencia) autoszomális domináns öröklődésű progresszív betegség, amely mind az ekto-, mezo- és endodermális eredetű szöveteket érinti mindkét nemben, ugyanolyan incidenciával és súlyossággal. Csak a kaukázusi és japán populációban vizsgálták a penetrancia mértékét, de nincs bizonyíték arra, hogy az etnikai különbségek lényegesen befolyásolnák az előfordulási gyakoriságot, ellentétben az életkorral.

Megfigyelések szerint a kilenc évnél fiatalabb gyermekek körében magasabb a prevalencia. A penetrancia aránya igen magas, az expresszivitás foka azonban változó, a betegség legtöbb manifesztációjának előfordulási gyakorisága a kor előrehaladtával nő. Megfigyelték, hogy bár NF1 mutáció hordozók, sok gyermeknél a kritériumrendszer alapján nem diagnosztizálható az NF1 [37], ami felvetheti a kritériumrendszer megváltoztatásának szükségességét.

A 17. kromoszóma q11 régiójában elhelyezkedő NF1 gén nagy (350 kilobázis, legalább 59 exon). 1990-ben sikerült kódolni az NF1 génjét és azonosítani az általa kódolt fehérjét [47, 62]. Egy 2818 aminosavból felépülő fehérjét, a neurofibromint kódolja. Pontos funkcióját nem ismerjük, a sejt proliferációban és differenciációban tulajdonítanak neki szerepet. A p21 Ras protoonkogén aktivitását is befolyásolja, katalizálva a GTP-hez kötött aktív forma átalakulását GDP-hez kötött inaktív formává [37,62,72].

Az esetek felében pozitív a családi anamnézis, az esetek másik felében új mutációról van szó [71]. Az egyik leggyakoribb emberiséget érintő mutáció eredményezi, a valószínűsége 10^4 gamétánként és generációnként. Az NF1 gén nagy mérete csak részben magyarázhatja ezt az egyik legmagasabb egy locusra lokalizálódó mutációs gyakoriságot. Az új NF1 mutációk több mint 80%-a apai eredetű [37]. Hozzávetőlegesen 60 különféle mutációt írtak le, de a mutációk típusa igen kis szerepet játszik az expresszivitás variációjában [62]. Ez a magas mutációs ráta magyarázhatja azt a tényt, hogy a tünetek inkább egy heterogén betegcsoporthoz, mint egyetlen betegséghez kapcsolódnak.

A genotípus és a fenotípus közötti összefüggés igen összetett, NF1 családok elemzése során fény derült arra, hogy epistaticus tényezők, azaz az NF1-től különböző gének is befolyásolják a fenotípust [35]. A NF1 betegek körében a reproduktív egészség, a gyermekvállalási képesség hozzávetőlegesen fele a normálisnak, férfiak esetében alacsonyabb. A NF1 betegek átlagos élettartama alacsonyabb, a mortalitási többlet a

szokványos gyermekvállalási periódus után jelentkezik. A magasabb mortalitási, morbiditási mutatók onkológiai, cardiovascularis, cerebrovascularis betegségekre vezethetők vissza, különösen gyakori a központi idegrendszeri tumorok előfordulása [37].

Differenciál diagnózisa magában foglalja a következő megbetegedéseket: dominánsan öröklődő multiplex café-au-lait foltok, neurofibromatosis 2, juvenilis hyalin fibromatosis, LEOPARD szindróma, McCune-Albright szindróma, 2B típusú multiplex endokrin neoplázia, multiplex lipomatózis, Noonan szindróma, proteus szindróma, schwannomatosis, Jaffe-Campanacci szindróma [47,20].

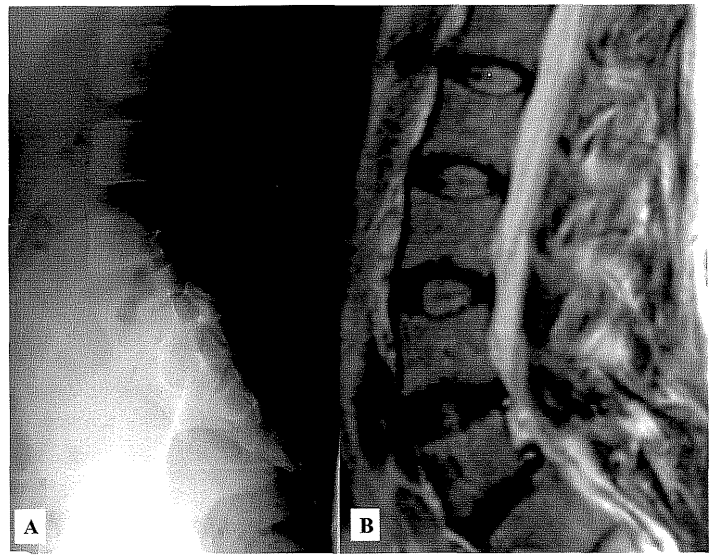
Ahogy már érintettük, a neurocutan tünetekhez az esetek 10-50 %-ában csontvázrendszeri manifesztációk, főleg különböző gerinc deformitások társulhatnak [2,3,4,5,10,27,28,52,89]. Kyphoscoliosissal társuló, klasszikus bőrtüneteket mutató neurofibromatosist elsőként 1793-ban Tilesius írta le [4,5]. Egy bőrgyógyász, Weiss számolt be először von Recklinghausen betegségben a scoliosis gyakori előfordulásáról [64]. Ezek a deformitások nem alkotnak homogén csoportot. Domináns típusa rövid szegmentumú, nagy thoracalis görbület, mely rendszerint a fiziológiás görbületek jelentős pathológiás változásával jár. Hasonló tulajdonságokat figyelhetünk meg a nyaki gerincen, illetve a lumbalis gerincen kialakult görbületeknél is [28,77].

4. Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerinc deformitások kialakulásában.

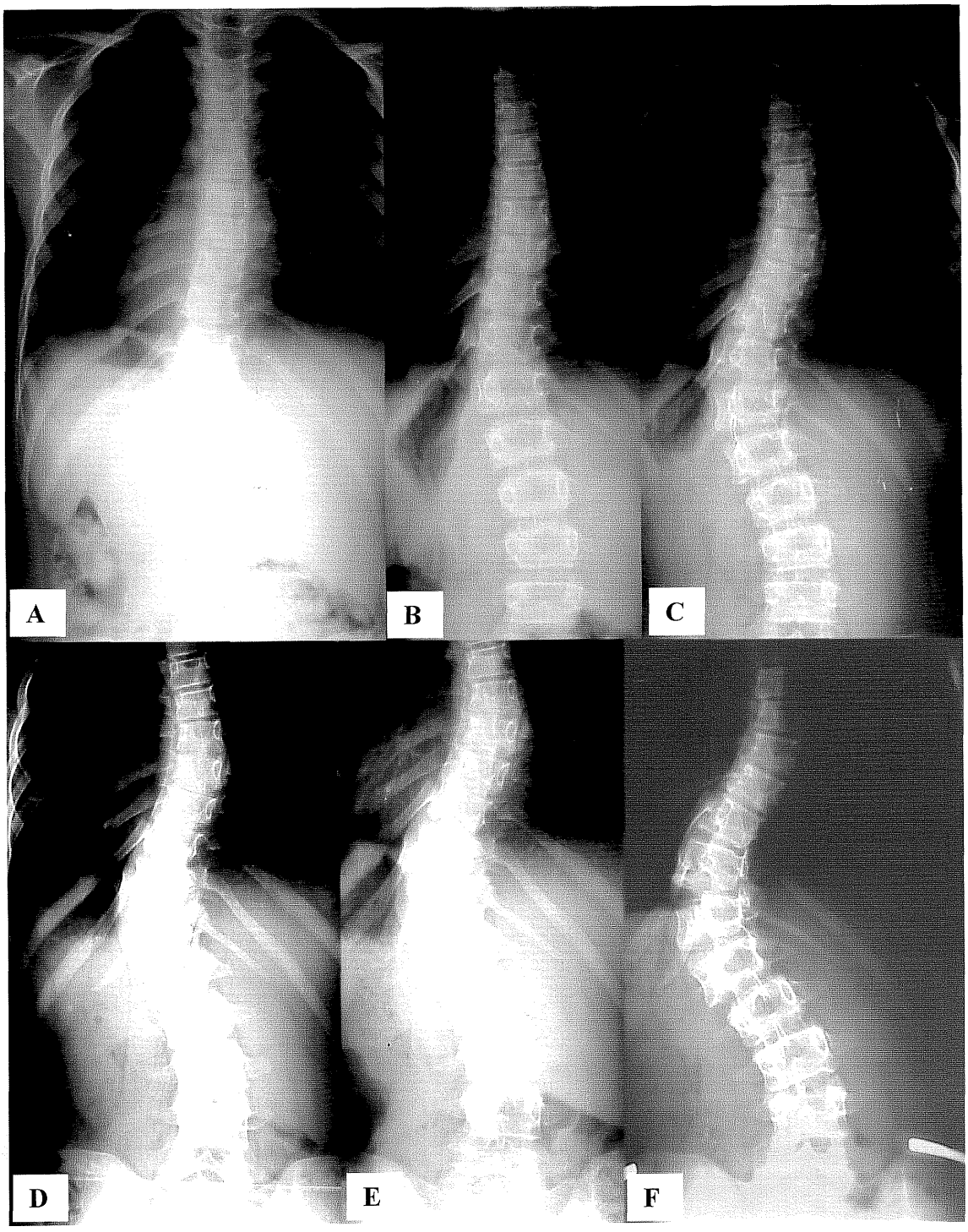
4.1 Bevezetés

A NF1-hez társuló gerincgörbületek megjelenésbeni diverzitásuk ellenére a csont dystrophia hiánya vagy megléte alapján két fő csoportba sorolhatók [59]. Dystrophiás és non-dystrophiás görbületeket különböztetünk meg. A két csoport közötti határozott és egyértelmű megkülönböztetés mind a prognózis, mind a kezelés szempontjából alapvető fontosságú, amit későbbiekben részletesen taglalunk.

A dystrophiás görbületek általában rövid szegmentumú, 4-6 csigolyát érintő, rendkívül nagy görbületek, melyekhez a csigolyák dystrophiás elváltozásain kívül (hypoplasias és/vagy hiányzó pediculusok, elvékonyodott processus spinosusok és transversusok, kivájt csigolyatestek (4.1 ábra), csigolyarotáció, ék alakú csigolyák, kiszélesedett interpedicularis távolság, pediculusok megnyúlása és elvékonyodása, megnagyobbodott intervertebralis foramenek) a bordák elvékonyodása társulhat (4.2 ábra) [33].

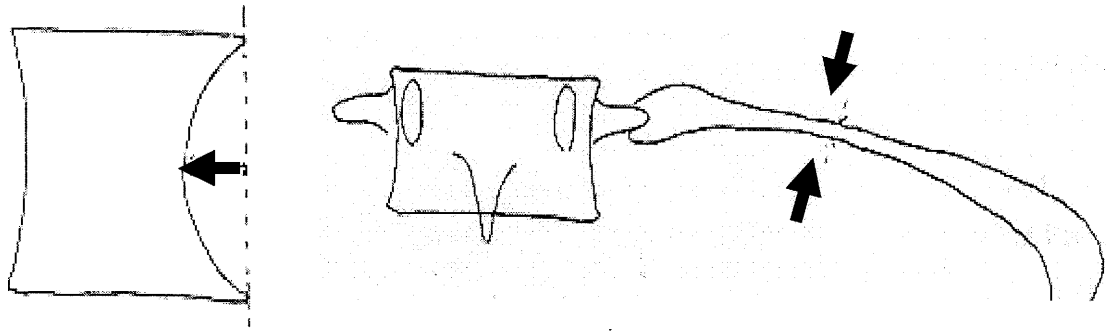


4.1 ábra
8 éves fiú, lumbalis gerinc oldalirányú röntgen felvétel (A) és MRI (B) median sagittalis metszet, T2 súlyozott felvétel. Jól látható a csigolyatestek elülső és hátsó kivájtsága.



4.2 ábra
Dystrophiás balra konvex dorsolumbalis scoliosis progressziója leánygyermek 7 éves (A) és 12 éves (F) kora között. A distalis bordák elvékonyodása jól megfigyelhető.

A leggyakrabban észlelt jelei a fentiek közül a bordákon megfigyelhetők ill. a csigolytestek kivájtsága. Utóbbi érintheti a csigolyatestek elülső, oldalsó, hátulsó felszínét (4.3 ábrák).



4.3 ábra
A csigolyatestek elülső és hátsó felszínének kivájtsága (nyíl a hátsó kivájtság mérési lehetőségét mutatja) és a bordák elvékonyodása (nyilak között), sematikus ábrázolás.

A hátulsó konkavitás fordul elő leggyakrabban, már fiatalabb életkorban. Oka többes lehet. Térfoglalás (pl. dura ectasia, durazsák vastagságának megnövekedése, neurofibromák, meninges mesodermalis dysplasiája) erodálhatja a csontot, de magának a csontszövetnek a dysplasiája is létrehozhatja [14,60]. A korán fellépő nagyfokú léziók visszatarthatatlanul progrediálnak (4.2 ábra), cardio-respiratorikus és neurológiai tünetekhez vezethetnek. Utóbbiak annak ellenére gyakoriak, hogy a canalis vertebralis a csontos elemek dystrophiája miatt kiszélesedett, több teret biztosítva a gerincvelőnek.

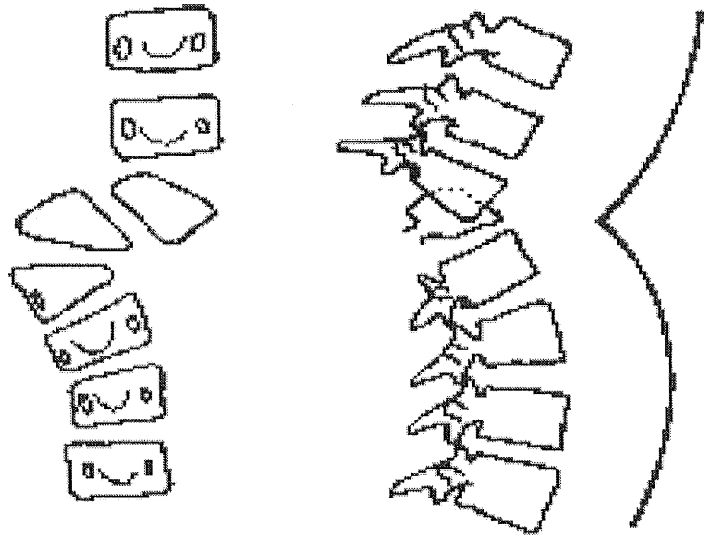
A NF1-ben intraoperatív észlelésként megfigyelt puha csontállomány, a megváltozott csontminőség oka, a csigolya dystrophia eredete nem ismert. Kiváltó okként osteomalacia, meningocelék és neurofibromák okozta szekunder erozív elváltozások, endokrin zavarok és mezodermális szöveti fejlődési rendellenesség merültek fel korábban [28,67].

Érintenünk kell egy a dystrophiás gürbületek jelentős részére jellemző biomechanikai jelenséget, amely egyben patomechanikai modellként is szolgálhat. Ahogy korábban hangsúlyoztuk, a dystrophiás NF1 görbületek nem alkotnak monoform csoportot. A gerinc görbületek beosztása sokféleképpen történhet, de a sagittalis és frontális síkú deformitások nagysága és típusa alapján elvégzett beosztásokat célszerű követni. Scoliosishoz társuló (a) normális sagittalis görbületeket, (b) thoracalis lordoscoliosisokat, (c) harmónikus kyphosissal társuló scoliosisokat, és (d) *dominánsan angularis kyphosissal járó kyphoscoliosisokat*

különböztettek meg [38]. Utóbbi görbületi típust a dystrophiás jelek kifejezett volta, a csigolyák kivájtságának állandó megléte jellemzik.

1972-ben Buval-Beaupere és Dubousset 16 esetük tükrében arra keresték a választ, hogy a kyphoscoliosisok korai stádiumában hogyan jósolható meg ezen deformitások gyors progressziója, amivel a katasztrofális neurológiai tünetek kialakulását meg lehetne akadályozni, preventív kezelés, beavatkozások időbeni alkalmazásával. Hangsúlyozták, hogy a NF1 és bizonyos vertebralis dysplasiák esetén ártalmatlannak tűnő scoliosisok esetében is gyanúval kell élni a gyors progresszió, a neurológiai tünetek kialakulása miatt, egyéb esetekben nehéz támpontot találni a megelőzéshez. A megoldás kulcsát a görbületek tanulmányozása, a fent említett biomechanikai jelenség, a progresszív rotációs diszlokáció (PRD) Buval-Beaupere és Dubousset általi leírása és felismerése adta.

A szóban forgó görbületek kyphotikus komponense igen kifejezett, angularis mintázatú. Röntgen oldalfelvételen a kyphosis maximumának magasságában a határoló csigolyák egymásra vetülnek, α hurkához hasonló mintázatot leírva (4.4 ábra).

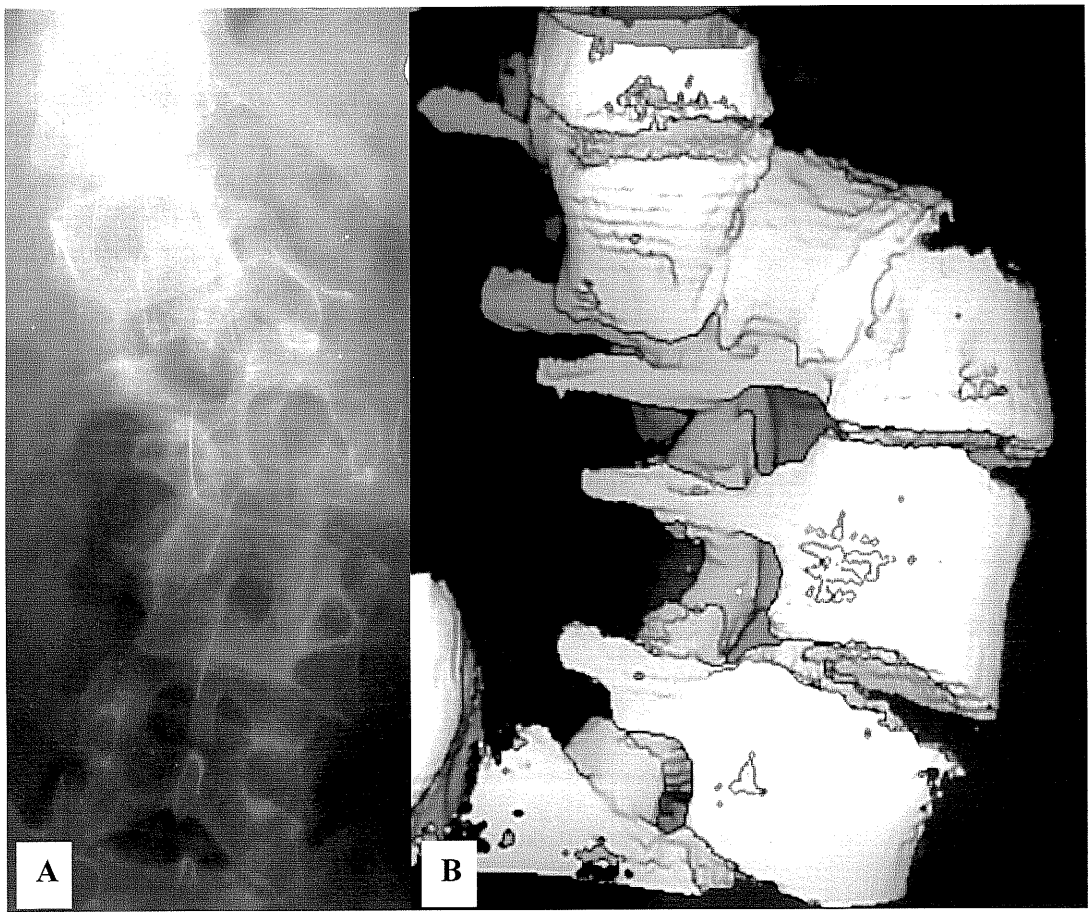


4.4 ábra
Progresszív rotációs diszlokáció sematikus ábrán. Két szomszédos lordotikus, egymással ellentétes irányban rotálódó gerinszakasz junkciójában lévő csigolya hátrafelé diszlokálódik, sagittalis síkban angularis kyphosist hozva létre.

A csigolyák pontos elrendeződést, egymáshoz való viszonyát csak CT és MRI vizsgálatokkal lehet tisztázni, ami alapján megállapítható, hogy a csigolyatestek sora megbomlott, két csigolyatest egymáshoz viszonyítva majdnem vagy teljesen diszlokálódott, pontosan a kyphosis maximumának magasságában. A PRD kialakulásának kezdetén szinte kötelező módon mindig jelen van 1-3 ékalakú csigolya, amelyek kialakulásukat tekintve elsődlegesek (fejlődési rendellenesség) vagy másodlagosak (pl. NF1) lehetnek. Az ékalakú csigolyák közötti porckorong síkja szöget zár be a horizontális síkkal, amin mint lejtőn a nehézségi erő a felsőbb csigolya kilöködése, lecsúszása irányában hat (4.5 ábra).

4.5 ábra
Progresszív rotációs diszlokáció kialakulásának folyamata, bal oldalon szubluxáció, jobb oldalon szinte teljes diszlokáció. Jól látható a pediculusok vetületén, hogy a PRD feletti és alatti gerinc szegmentum ellentétes irányban rotálódik.

Azonban ez nem lehetséges a hátsó kisizületek miatt, amik rotációs mozgássá alakítják a gravitációs erőhatást és ez idővel a két határoló csigolyát egymástól „szétrotálja", létrehozva ezzel a sagittalis vetületben megjelenő angularis kyphosist (4.6 ábra).



4.6 ábra
Dystrophiás NF1 görbület PRD-val a lumbalis gerinc szakaszon. Jól látható a PRD progressziója, röntgen kép (A) a férfibeteg 19, a CT felvétel (B) 23 éves korában készült.

A deformitás ellen ható discoligamentaris struktúrák meggyengülnek, a rotáció egyre progresszívabbá válik, amit csak súlyosbít a csigolyák aszimmetrikus növekedése. A PRD kialakulásával párhuzamosan a gerincvelő torziót szenved és megtöretik [34]. A PRD lényege és jelentősége abban rejlik, hogy a kyphoscoliosisok korai stádiumában a görbületi evolúció, a rapid progresszió kockázatára hívja fel a figyelemet, felismerése lehetőséget ad a neurológiai tünetek kialakulásának megelőzésére [92].

Melyek azok a radiológiai jelek, amik a PRD-t előre jelezhetik? 1-3 ékalakú csigolya, a határoló vagy a köztes discus intervertebralis-ok síkja a vízszinteshez képest erősen megdöntött és a határoló csigolyák ellentétes irányban rotálódnak. Az első és a hátsó csigolyarészleteket összekötő pediculusok elvékonyodása, megnyúlása szintén kedvez a

folyamatnak. Oldalfelvétel két lordoticus gerincszakasz között elhelyezkedő angularis, diszharmónikus kyphosist mutat.

Az eredeti retrospektív szériában igen magas volt a neurológiai szövődmények aránya, amit túlnyomórészt a késői felimeréssel lehet öszefüggésbe hozni.. A háttérben különféle a gerincoszlopot is érintő dysplasiák, gerincfejlődési rendellenességek, 4/16 esetben NF1 és 1/16 esetben IS húzódott meg [34]. Emellett a jelenséget leírták Marfan-szindrómához kapcsolódóan, neurológiai gerinc deformitások esetén is feltételezik a szerepét.

PRD jelenségét napjainkban általánosan nem sorolják az NF1 dystrophiás görbületek jellemzői közé, érzésünk szerint kissé indokolatlanul. Megfigyeléseink szerint azon NF1 görbületek esetében, amikor nagy angularis kyphosis társul kisebb-nagyobb frontális görbülethez, a radiológiai leletek alapos elemzése szinte minden esetben bizonyítja a PRD kezdődő vagy előrehaladottabb fázisát, jelezve ezzel a rossz prognózist.

Visszakanyarodva a NF1-hez társuló görbületekhez, a második görbületi csoportot a non-dystrophiás görbületek alkotják, amelyek az idiopathiás scoliosisban megfigyelt deformitásokhoz hasonlóak. Idővel a non-dystrophiás csoport egy része átalakulhat dystrophiás görbületté. Modulációnak hívják azt a jelenséget, a mikor a nem dystrophiás görbületek dystrophiás jeleket kezdenek mutatni ill. amikor a dystrophia jelei számban növekednek, egyre kifejezettebbé válnak [33].

Fontos megemlíteni, hogy a mechanikailag elégtelen csontállomány és az ezzel együtt jelentkező, az ezt kísérő gerinc deformitások kapcsolata régóta ismert pl. osteoporosis esetében. Az osteoporosis az idős populáció egyik legfőbb problémája, előfordulása gyermek és fiatal felnőtt korban ritka [85]. A NF1 nem szerepel a Greene által összeállított, osteoporosist okozó genetikai betegségek listáján [45]. Ugyanakkor, az osteoporosis az idiopathiás scoliosisos lányok egy részében jellemzőnek tekinthető [16,20,86] (ezt a jelenséget később részleteiben is tárgyaljuk), és a felnőtt korú gerinc deformitásos betegeknél

is tapasztalható csontdenzitás csökkenés [22]. Az osteoporosis és gerinc deformitás társulása előfordul más betegségben is (pl. juvenilis idiopathiás osteoporosis és társuló kyphosis) [45,51].

Fenti gondolatmenetet követve jelen fejezetben ismertetett vizsgálatban a gerinc deformitás miatt gondozott NF1 betegeknél az ágyéki gerinc csont ásványianyag-sűrűségének mérését (bone mineral density, BMD) végeztük el azon célból, vajon a „puha csont" társul-e a csont ásványianyag-sűrűség csökkenésével. Ugyanezen betegekben a csontmetabolizmus feltérképezésére szérumból és vizeletből laboratóriumi paramétereket határoztunk meg.

4.2 Beteganyag és módszer

Jelen tanulmányban a PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinikáján gondozott azon betegek preoperatív keresztmetszeti analízisét végeztük el, akiknek NF1 betegség talaján kialakult súlyos gerinc deformitása volt. Az NF1 diagnózisát a diagnosztikus kritériumok (3.1. táblázat) közül 2 vagy több teljesülése esetén állítottuk fel [59]. A gondozott 36 NF1-ben szenvedő beteg közül 12 beteg (6 nő és 6 férfi) került vizsgálatra. A vizsgálat idején a betegek átlagéletkora 19,1 (7,6-42,7) év volt. A klinikai észlelés előtt 6 hónapot meghaladóan fűzőt viselő betegek nem vettek részt a vizsgálatban, kizárandó az immobilizáció következtében kialakuló esetleges csontdenzitás csökkenés zavaró hatását. Azon betegek nem kerültek vizsgálatra, akiknél NF1 mellett a csontanyagcserét ill. a kalcium-metabolizmust befolyásoló állapot állt fenn.

A görbületeket álló, antero-posterior ill. lateralis irányú teljes gerinc röntgen felvételek segítségével vizsgáltuk. A görbületek nagyságát jellemző Cobb-szögértékeket mind a sagittalis, mind pedig a frontális síkban meghatároztuk.

A csontszövet fajlagos ásványianyag tartalmát (BMC) ill. fajlagos ásványi anyag sűrűségét (BMD) minden betegnél ugyanazon kettős energiájú röntgen-foton-

abszorpciometriás (DXA) berendezés (QDR 4500C, Hologic Inc., Waltham, USA) segítségével mértük meg [68]. A mérés helye frontális síkban a lumbalis gerinc L1, L2, L3, L4 csigolyái szintjében volt. A DXA géphez tartozó standard referencia értékeket használva meghatároztuk a Z-score - aktuális denzitás és az adott életkornak megfelelő átlagos denzitás viszonyát jelző - értékeket. A lumbalis gerinc BMD értéke hasznos paraméternek tekinthető betegeink vizsgálatára, mivel a betegek mindegyikénél strukturális thoracalis görbület állt fenn, a lumbalis gerinc deformitása nélkül vagy minimális, csigolyarotáció nélküli deformitással. A csigolyarotáció jelenléte a vizsgált régióban befolyással lehet a mérési eredményekre (lásd később).

Biokémiai vizsgálatok céljára a reggeli első vér- és vizeletmintát használtuk, kivéve az aminosav és glükóz-amino-glikán (GAG) ürítés meghatározását, mely 24 órás gyűjtött vizeletből történt. A tubuláris foszfát reabszorpció (TRP) értékét a következő képlettel számoltuk: $TRP\ \% = \left[1 - \frac{uP * CREAT}{uCREAT * P}\right] * 100$ amelyben *uP* a vizelet foszfát koncentrációt, *CREAT* a szérum kreatinin koncentrációt, P a szérum foszfát koncentrációt, *uCREAT* a vizelet kreatinin koncentrációt jelenti. A kalcium- és húgysav-ürítést különböző arányszámok segítségével fejezhetjük ki, úgymint u*Ca/uCREAT*, u*U/uCREAT* és u*Ca/uMg* hányadosok, ahol *U* a szérum húgysav, u*Ca* és u*Mg* a szérum kalcium és magnézium koncentrációt jelenti.

A laboratóriumi mérési módszerek a következők voltak: a szérum parathormon-szint (*PTH*) kemilumineszcens immunoassay technikával; thyreoidastimuláló hormon (*TSH*), tiroxin (*T4*) és trijód-tironin (*T3*) immunokémiai módszerrel; a szérum pH és hematokrit (*Htc*) automata analizátorral; a szérum kalcium (*Ca*) és nátrium (*Na*) ionszelektív elektródával; a szérum foszfát (P) automata spektrofotométerrel; a szérum magnézium (*Mg*) atomabszorpciós lángfotometriával; szérum alkalikus foszfatáz (*ALP*) és szérum glutamát-piruvát-transzamnináz (*GPT*) automata spektrofotométerrel; szérum koleszterin (*CHOL*) és savi

foszfatáz (*SP*) automata spektrofotométerrel; szérum kreatinin (*CREAT*) Jaffe-reakció alapján automata spektrofotométerrel; szérum teljes fehérje szint (*PROT*) Biuret-reakció alapján automata spektrofotométerrel. Emellett vizeletből *uCa*, *uMg*, *uNa* és *uP*, *uU* és *uCREAT*, valamint vizelet-pH mérése egyenként, a szérumból alkalmazott módszerekkel.

Statisztikai vizsgálat: Az összefüggések leírására a Mann-Whitney-féle U-teszt (Sigmaplot Windows Version 4.0, SPSS Inc., Chicago, USA) és a lineáris/logaritmikus regressziós analízis szolgált (Stata-Windows Version 6.0, Stata Corp., College station, TX, USA). A szignifikancia szintje $p \leq 0,05$ volt.

4.3 Eredmények

4.3.1 Ágyéki gerinc eredmények

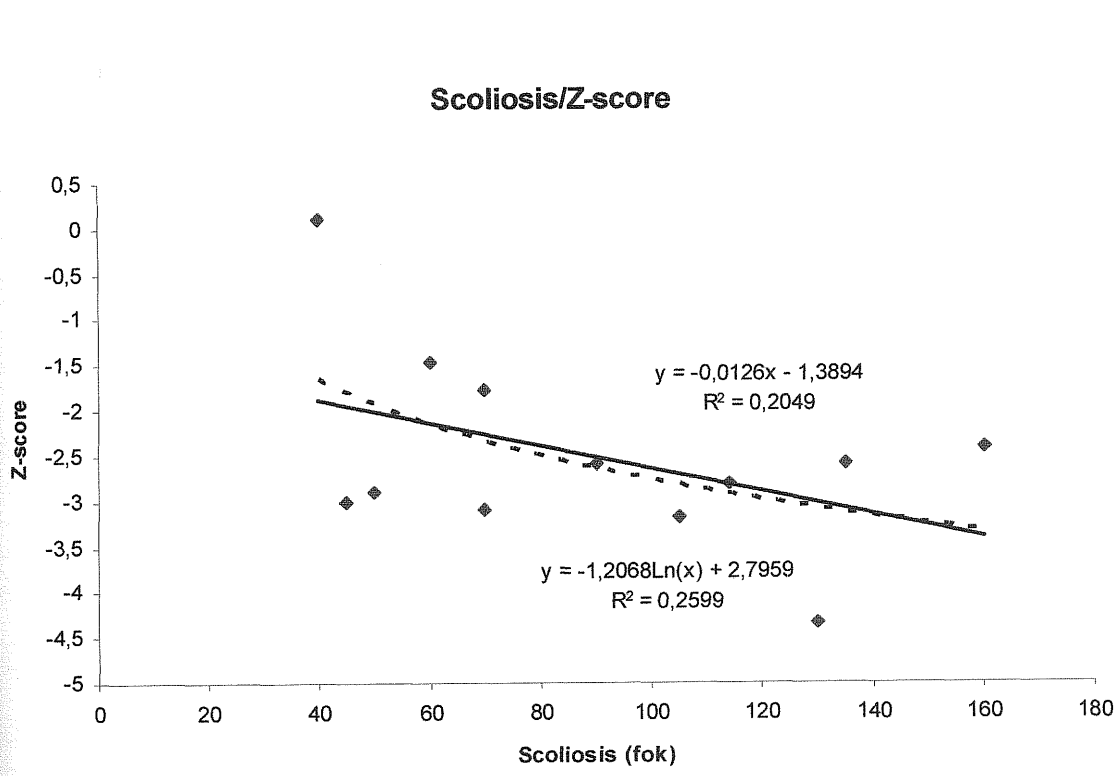
12 betegnél az ágyéki gerinc csontsűrűségre vonatkozó adatait átlag és szórás (SD) formájában adtuk meg. 18 év felett a korfüggő Z-score-t, 18 éves kor alatt pedig a kor és testtömeg függő Z-score-t adtuk meg (a normálpopulációra hagyományosan ezen átlag értéke $0 \pm 2SD$, ahol az SD az illető népességre jellemző szórást jelzi). A Z-score 11/12 egyén esetében legalább 1SD-vel kisebb volt a populációs átlagnál, és 9/12 esetben a csökkenés meghaladta a -2SD határt (az ágyéki gerincre a Z-score-ok átlaga -2,5). Az ágyéki gerinc BMD-csökkenését statisztikailag szignifikánsnak találtuk (Mann-Whitney-féle U-teszt, $p \leq 0,05$). A mért adatokat a 4.1. táblázat mutatja be.

BETEGEK	NEM	KOR	GERINC GÖRBÜLET		DXA	
			SCOLIOSIS	KYPHOSIS	ÁGYÉKI GERINC	
					BMD	Z-Score
M.N.	FFI	18,3	90	90	0,777	-2,6
D. M.	NŐ	7,6	45	42	0,451	-3
G. N.	FFI	14,1	70	65	0,545	-3,1
P. I.	NŐ	42,7	114	146	0,705	-2,8
Cs.I.	FFI	25,4	105	115	0,769	-3,19
K.L.	FFI	17,7	40	60	0,875	0,11
K.N.	NŐ	15,4	60	60	0,665	-1,47
N.E.	NŐ	25,8	135	100	0,755	-2,6
Sz.G.	NŐ	9,9	50	45	0,485	-2,9
Cs.B.	NŐ	10,8	160	140	0,42	-2,41
K.G.	FFI	17,7	70	61	0,77	-1,78
C.T.	FFI	23,5	130	115	0,613	-4,35
ÁTLAG		**19,1**	**89,1**	**86,6**	**0,65**	**-2,5**
SD		**6,9**	**33,3**	**31,1**	**0,12**	**0,75**
DIMENZIÓ		év	fok	fok	g/mm^2	
BMD = csont ásványianyag-sűrűség; **SD** = átlagtól való átlagos eltérés						

4.1. táblázat
A 12 beteg DXA és görbületi értékei

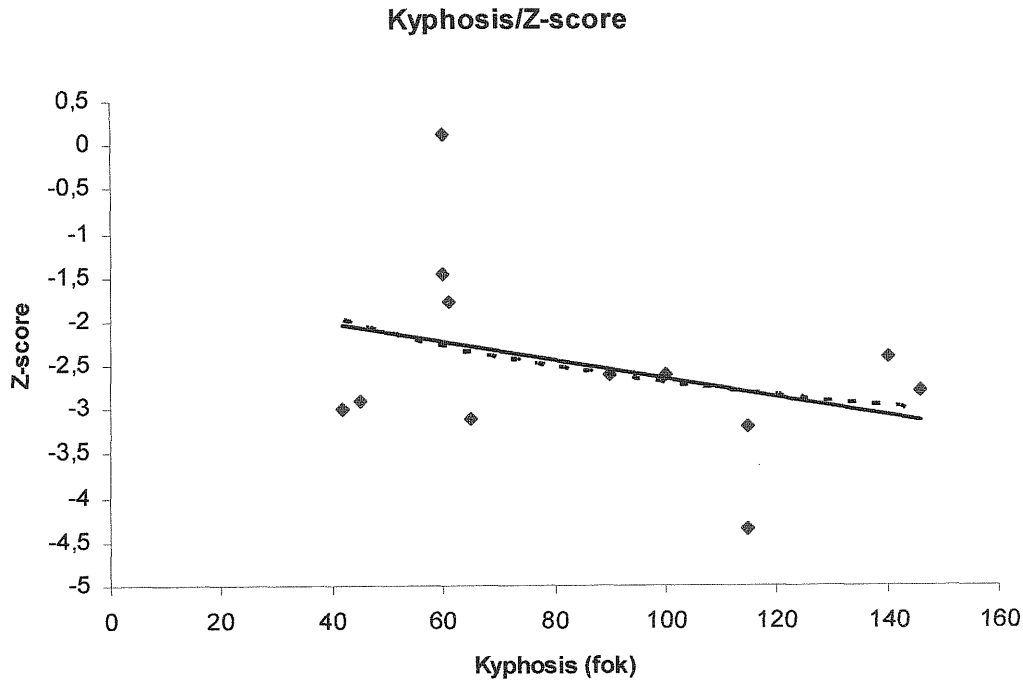
4.3.2 A scoliosis/kyphosis és a csontsűrűség kapcsolata

A scoliosisok átlagos Cobb-szöge 89,1° (40-160°) és a kyphosisok átlagos Cobb-szöge 86,6° (42-146°) volt. Megfigyeléseink szerint azoknál a betegeknél, akiknél a scoliosis mértéke nagyobb volt, az ágyéki gerinc BMD (Z-score-) csökkenés kifejezettebb volt (4.7 ábra).



4.7 ábra
A scoliosis és a lumbalis gerincen mért BMD kapcsolata
Fordított arányosság sejthető a lumbalis gerincen mért csontsűrűségből számított Z-score és a scoliosis között. A folyamatos vonal jelzi a lineáris, a szaggatott a logaritmikus regresszió illesztett egyenesét.

Ez a fordított arányosság nem bizonyult szignifikánsnak (lineáris regressziós analízis, p=0,14 és R^2=0,20), ami az esetszám tükrében talán nem meglepő. Az ágyéki gerinc BMD-értékei és a kyphosisok Cobb-szögei közötti viszonyt a 4.8. ábra szemlélteti, itt sem találtunk szignifikáns összefüggést.



4.8 ábra
A kyphosis és a lumbalis gerincen mért BMD kapcsolata
A lumbalis gerincen mért csontsűrűségből számított Z-score és a kyphosis kapcsolata. A regressziós egyenes fordított arányosságot sejtet.

4.3.3 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatot végző laboratórium által használt átlagértékekhez képest lényegi eltérést nem észleltünk (l. Melléklet: 4.2 és 4.3 táblázatok). A szérum foszfát és alkalikus foszfatáz szint átlagainak nem szignifikáns emelkedését jelentős individuális variációk kísérték, így az ágyéki gerinc csontsűrűségének megváltozásában szerepük kétséges.

4.4 Megbeszélés

A gerinc deformitások kialakulása NF1-ben, adoleszcens idiopathiás scoliosisban (AIS) és az idős korú populációban nem teljesen tisztázott. A NF1 egy részében előforduló csontrendszeri sajátságokat korábban osteodystrophiás és hypoplasticus eredetűnek tekintették. Az osteodystrophia és a hypoplasia okai nem ismertek. Jelen ismeretek szerint

osteopenia/osteoporosis nem társul NF1-hez, ezen genetikai betegséget nem sorolják az osteoporosisssal járó elváltozások közé [45].

Az általunk elvégzett csont ásványianyag-sűrűség mérése szignifikáns BMD-csökkenést mutatott a NF1-t kísérő gerinc görbületeknél [55]. Az ágyéki gerinc morfológiai eltérései nem tehetők felelőssé a BMD csökkenésért, ugyanis az összes vizsgált görbület thoracalis lokalizációjú volt, az ágyéki gerinc lényegi deformációja nélkül.

Jelen tanulmányunk korlátjaként a kor, nem és súly tekintetében illesztett kontrollcsoporton elvégzett DXA-mérések hiánya említhető. Egészséges gyermekeken röntgensugárral végzett vizsgálatok etikai aggályokat vethetnek fel. Ezen nehézség áthidalására egészséges gyermekekre leírt normatív BMD adatokat alkalmaztuk kontrollként [42,81]. A tanulmány időpontjáig NF1-hez társuló gerincgörbület miatt operált eseteinket (1993-1999 között 9 beteg) nem vizsgáltuk, ugyanis a gerincközeli fémimplantátumok, a fúziós csontmassza és a csontanyagcsere műtétet követő megváltozása befolyásolta volna a méréseket. Hangsúlyoztuk, hogy az ágyéki gerinc struktúrális deformitása kizáró ok volt a jelen vizsgálatban.

Megfigyeléseink szerint fordított korreláció feltételezhető a scoliosis előfordulása és a lumbalis gerincoszlop BMD értékei között, ami felveti a gerinc görbület súlyossága és a BMD csökkenés párhuzamos változásának lehetőségét. Emiatt azon NF1 betegek kiszűrését javasoljuk, akiknél lényeges csontsűrűség-csökkenés kísér kicsi ill. közepes nagyságú görbületeket, ugyanis általában a NF1 egyéb jeleit hamarabb felismerik, mint a társuló gerinc deformitást [51], és így a DXA-vizsgálat segítheti a görbületi progresszió miatt kockázatnak kitett egyének kiválasztását. Adataink nem bizonyítják, hogy a csontdenzitás csökkenése a görbület progressziójának/nagyságának oka lenne, de hasonló értelmezés teljes biztonsággal nem zárható ki. Különösen a progresszív rotációs diszlokáció kialakulásában kulcsfontosságú csontmorfológiai, NF1 esetében szekunder módon kialakuló elváltozásoknak, mint az

ékcsigolya képződésnek, a pediculusok megnyúlásának és megkeskenyedésének hátterében feltételezhető olyan elváltozás, amit a csondenzitás csökkenése jellemez.

A betegek anamnézise és a laboratóriumi eredmények segítenek abban, hogy körülhatárolhassuk az ágyéki gerincet érintő csontsűrűség-csökkenés elképzelhető pathomechanizmusát. Bizonyos állapotok oki szerepe kizárható.

a) Hyperthyreosis a normális *T3*, *T4*, *TSH* értékek alapján kizárható.

b) A *PTH*, *Ca*, *uP* és *TRP* értékei nem utaltak primer vagy szekunder hyperparathyreosisra.

c) Cushing-szindróma szintén kizárható a jellegzetes klinikai tünetek hiánya miatt csakúgy, mint a többi – legalábbis elvben felmerülő – endokrin ok (hypogonadismus, növekedési hormon hiány, hyperprolactinaemia).

d) Rachitis sem jöhet szóba, ugyanis a hosszú csöves csontok epi-/metaphysisei és a nagyizületek normális morfológiájúak voltak, továbbá a szérum *ALP* aktivitás és *P* szint nem tért el szignifikánsan az átlagostól.

e) Skorbutot, homocystinuriát és nutritív eredetű osteopeniát a klinikai adatok, valamint az anamnézis nem valószínűsítettek.

f) Renalis eredet valószínűtlennek tekinthető, ugyanis a *TRP* értékek nem utalnak tubularis zavarra. Hypercalciuria és hyperuricosuria a számított hányadosok alapján volt kizárható. Átlagosan 1 alatti *uCa/uMg* a Ca-vesekövességre való hajlam hiányát jelzi [7].

g) Kollagén anyagcserezavar előfordulását nem vizsgáltuk részletesen, de a normális *GAG* és aminosav ürítés korrelál a korábbi megfigyelésekkel, melyek során AIS-ben kizárták a kollagénért felelős gének mutációját [13].

A NF1-ért felelős génszekvencia pontos megismerése és leírása ellenére a genetikai rendellenesség legtöbb megjelenési formájának magyarázata nem ismert [48]. Bár egy korábban közzétett esettanulmányban beszámoltak a NF1 és a hypophosphataemiás

osteomalacia társulásáról [61], valamint egy közelmúltban megjelent közlés az ágyéki gerincen mért alacsony csontsűrűséget demonstrálta gyermekkori hypophosphatasiában [41], sőt született hipotézis arról, hogy a hypophosphataemiás osteomalacia lehet felelős a NF1-ben gerinc a deformitások pathogenesiséért ill. magasabb előfordulási arányáért [1], tudomásunk szerint a jelen fejezetben ismertetett tanulmány az első, NF1 betegeken szisztematikusan kivitelezett csontsűrűség-vizsgálat. Észleléseink nem azonosítják az ágyéki gerincen mért alacsony BMD-értékek kialakulásának okait, ugyanakkor a csökkent csontsűrűség és a scoliosis súlyossága közötti összefüggés meglétét sugallják. Ezt mindenképpen figyelembe kell venni az ortopédiai korrekciós műtétek tervezésekor. A rutin szérum és vizelet laboratóriumi értékek nem alkalmasak a BMD-csökkenés megjóslására, eredetének megállapítására. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy vajon NF1-hez társuló kyphoscoliosis esetén célszerű lenne-e a BMD-csökkenés műtét előtti vagy műtét utáni kezelése, ill. más etiológiájú kyphoscoliosisoknál (pl. szkeletális dysplasiák) végzett DXA-mérések hasonló eredményre vezetnek-e.

5. Csigolyák hisztomorfometriai jellemzői neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitásokban

5.1 Bevezetés

Az előző fejezetben rámutattunk arra, hogy a mechanikailag elégtelen csigolyák csontállományát a csont ásványianyag-sűrűség csökkenése kíséri. Az azonban nem volt egyértelmű, vajon a csontszövet mikroszkópos vizsgálatával található-e jellemző eltérés az NF1 görbületek csigolyáiban.

Metabolikus csontbetegségek tanulmányozásának egyik eszköze a trabeculáris csontrészletek hisztomorfometrikus mikroszkópos elemzése. Rutin eljárás során általában szöveti jelzőanyagok, fluorokrómok hozzáadása után a crista ilei-ből történik a biopszia vétel. Segíthet a diagnózis felállításában, információt nyújthat az adott betegség, pathológiai elváltozás prognózisáról ill. a megkezdett terápia hatásosságáról. A következő paraméterek mérhetők csont hisztomorfometriával: trabeculáris csonttérfogat, csontfelület, az erodált felszín, osteoid felszín, mineralizált felszín, osteoid vastagság és ásványianyag appozíciós arány [70]. Egyéb mérhető hisztomorfometriai paraméterek: intraosszeális kapilláris denzitás, oszteocita index (azon lakunák összességének aránya, ahol az oszteociták magvai azonosíthatók) ill. a porozitás. Utóbbi alatt a teljes vizsgált felület azon részét értik, amit nem a csont mátrix foglal el [83].

A módszer számos ortopédiai alkalmazhatósága közül kiemelünk egyet, ahol a csontok teherbíró képességét igyekeztek felmérni. Felmerült annak a lehetősége, hogy különböző eljárásokkal (DXA, MRI, kvalitatív komputertomográfia - QCT, hisztomorfometria) preoperatív jelleggel meghatározzák, hogy a gerinc implantátumok (csavarok) milyen stabilitással helyezhetők be a csontminőségtől/csontstruktúrától függően. Emberi ágyékcsigolyából vett csonthengereken végezték a vizsgálatot, a dekalcinált

csontgerendák relatív felületi arányát számolták. Az implantátumok stabilitása leginkább a QCT és DXA mérések eredményével mutatott összefüggést, kevésbé a hisztomorfometria eredményével [36,76]. Bár a Cotrel-Dubousset módszer szerint végzett gerinc műtéteink során elsősorban kapcsokat alkalmaztunk, feltételezhető, hogy a DXA és a hisztomorfometriai eredmények hasonlóan informatívak az implantátumok primér stabilitásával kapcsolatban.

Posztmenopauzális osteoporosisban elvégzett hisztomorfometriai tanulmányok a trabeculáris elemek veszteségét mutatták [58].

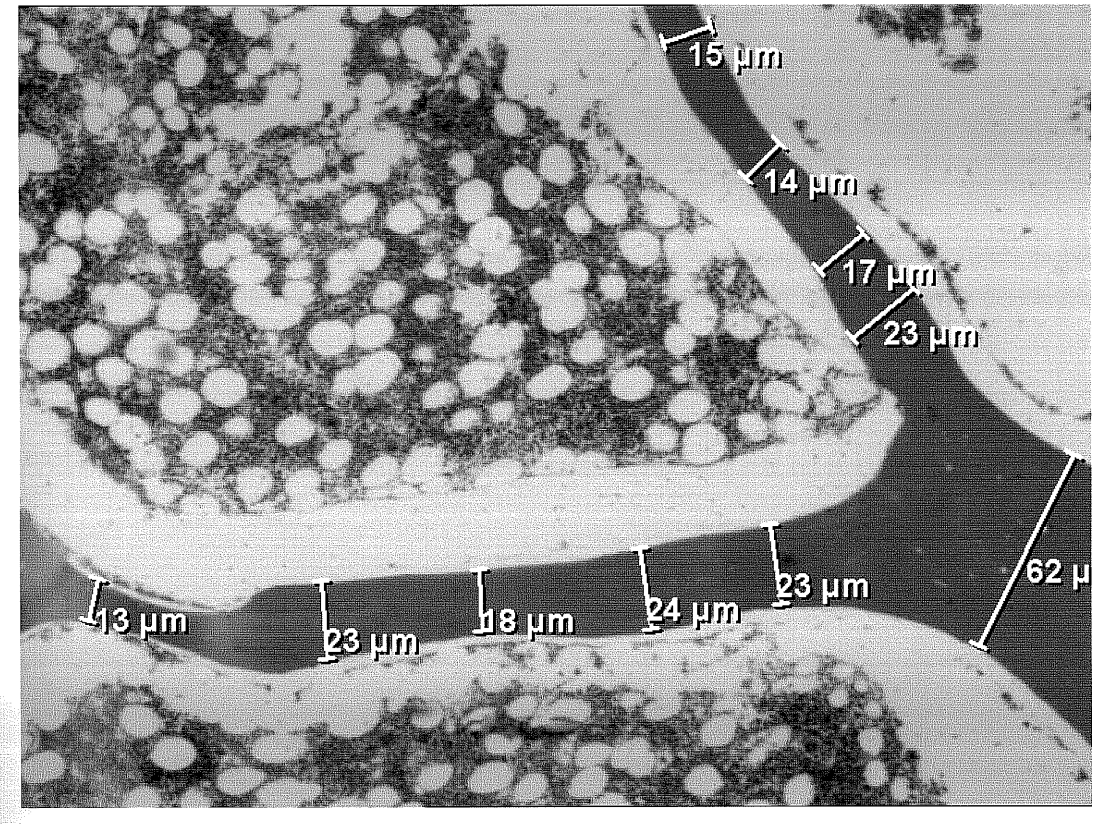
A congenitalis pseudoarthrosishoz hasonlóan a scoliotikus csigolyák feldolgozása során eddig nem került felismerésre neurofibromatosisra jellemző szövet a megváltozott állagú csontban [67].

Jelen fejezetben leírt vizsgálat célja kis esetszámú kvalitatív vizsgálat keretében az NF1 betegeken elvégzett gerincműtétek során eltávolított csigolyarészletek hisztomorfometriai elemzése, ill. ezen adatok összevetése normálisnak tekintett, azonos életkorú, egyéb okból operált betegek műtétei során nyert csigolya csontrészletek hasonló adataival. Vizsgálataink során a csontgerendák, csont trabeculák átlagos vastagságát ill. a csontgerendák összessége által lefedett felszín relatív arányát mértük. Vizsgálatainkkal arra a kérdésre kívántunk választ kapni, vajon hisztomorfometriai módszerekkel jellemezhető-e a neurofibromatosisban műtétek alatt észlelt csökkent mechanikai tulajdonságú csont, amit a lumbalis gerincen mért csontdenzitás csökkenése kísér.

5.2 Módszer

Műtétek során a feltárás/decorticálás miatt eltávolított thoracalis/lumbalis csigolyák hátsó elemeinek részletei kerültek feldolgozásra. Négy NF1-hez társuló gerincdeformitás miatt korrekciós műtéten és 4 egyéb ok (spondylolysis, idiopathiás scoliosis) miatt operált betegből nyertünk csontszövettani mintákat. A korrekciós gerincműtéteket megelőzően a

vizsgált személyek magasságát, súlyát, a számolt testtömeg indexet (Body Mass Index, BMI) megmértük ill. meghatároztuk, emellett minden betegnél lumbalis gerinc DXA vizsgálat történt. Csak olyan idiopathiás scoliosis miatt műtétre kerülő betegeket vontunk be a vizsgálatba, akiknél az átlagos ágyéki gerinc frontális síkú DXA mérés alapján a Z-score nullánál nagyobb (pozitív) értékű volt. A mintákat 4%-os formalinban fixáltuk, etilén-diamin-tetra-ecetsav oldatban (EDTA) dekalcináltuk. 5 μm vastagságú metszeteket készítettünk és hematoxilin-eozin (HE) festést végeztünk. Fénymikroszkópos vizsgálattal (Zeiss, x40) a csontgerendák átlagos vastagságát (CSV, μm) ill. a trabeculáris csontfelület egész csontfelülethez viszonyított relatív arányát vizsgáltuk (csontgerendák relatív területi aránya, CSRA). Szemiautomatikus elemzést végeztünk Telepath Version 1.418 (2000, Bollmann GmbH, Németország) szoftver segítségével (5.1 ábra).



5.1 ábra
25 éves NF1-hez társuló gerinc deformitás miatt operált férfi beteg. Thoracalis csigolya hátsó elemeiből készített metszet. A fehér számok és vonalak a csontgerendák vastagságát jelzik (HE, x40).

A CSV-t a következő módon mértük: a metszetek szisztematikus áttekintését végeztük (betegenként legalább 3 metszet). Minden metszetben minimum 15 mérést végeztünk. Manuáliasan mozgatva a kurzort, a csontgerenda metszetek tengelyére merőlegesen, lehetőleg annak legvékonyabb részén, kijelöltük a csontgerenda két szélét. Ennek alapján a program kiszámolta a vastagságot. A csontgerendák relatív területi arányának (CSRA) megállapításánál vizsgált egyénenként legalább 3 metszetet elemeztünk. A méréseket Image Analyser 1.4 (Központi Fizikai Kutató Intézet, KFKI, Budapest) számítógépes program segítségével végeztük. Az egymást át nem fedő látóterekben manuálisan körberajzoltuk az ott látható csontgerendákat, aminek alapján a program számolta ki és adta meg százalékosan a CSRA értékét. Egyik metódusnál sem vizsgáltuk a corticalis/subcorticalis régiókat. Eredményeink statisztikai jellemzésére két mintás t-próbát alkalmaztunk, $p \leq 0,05$, előzetesen a varianciák különbözőségének vizsgálatát f-próbával elvégeztük.

5.3 Beteganyag

A NF1 csoportba 2 férfi és 2 nő tartozott, műtétkor az átlagéletkor 17,2 év volt. A betegek átlagos magassága 1,60m, átlagos testsúlya 50kg, az átlagos BMI 19,4 volt. A DXA vizsgálattal a lumbalis gerinc BMD Z-score átlaga a csoportban -1,96, azaz jóval -1SD alatt volt. Görbületi adatok, szélsőértékek, szórás tekintetében utalunk az 5.1 táblázat adataira.

Név	Életkor (év)	Súly (kg)	Magasság (m)	BMI (kg/m^2)	Lumb BMD (g/cm^2)	Lumb Z-score	Lumb Z %	Scoliosis (fok)
KONTROLL-A	24	60	1,71	20,5	1,151	1,04	111	33
KONTROLL-B	16	40	1,56	16,4	0,78	-2,1	77	SPL
KONTROLL-C	15	80	1,65	29,4	1,072	1,02	111	48
KONTROLL-D	17	46	1,64	17,1	1,035	0,2	102	79
Kontroll Átlagok	**18**	**56,5**	**1,64**	**20,9**	**1,01**	**0,04**	**100**	**53**
Kontroll Szórás	**4,1**	**17,8**	**0,06**	**6,0**	**0,2**	**1,5**	**16**	**23,5**
NF-A	15	45	1,53	19,2	0,984	-2,03	79	78
NF-B	25	58	1,63	21,8	0,74	-3,19	68	97
NF-C	17	55	1,73	18,4	0,953	-1,23	88	70
NF-D	12	42	1,52	18,2	0,675	-1,39	83	71
NF Átlagok	**17,3**	**50**	**1,60**	**19,4**	**0,84**	**-1,96**	**79,5**	**79**
NF Szórás	**5,6**	**7,7**	**0,10**	**1,7**	**0,2**	**0,9**	**8,50**	**12,5**

5.1 táblázat
A hisztomorfometriai vizsgálatba bevont betegek adatai a kontroll és az NF1 csoportban.

A kontroll csoportban 4 nőbeteget vizsgáltunk, közülük 3 idiopathiás scoliosis, 1 pedig spondylolisthesis miatt esett át műtéten. A sebészi beavatkozás idején az átlagéletkor 18 év volt. A betegek átlagos magassága 1,64m, átlagos testsúlya 56,5kg, az átlagos BMI 20,9 volt. DXA vizsgálattal a lumbalis gerinc BMD Z-score átlaga a csoportban 0,04 volt, igen közel a normálisnak tekintett, korcsoportuknak megfelelő átlagértékhez.

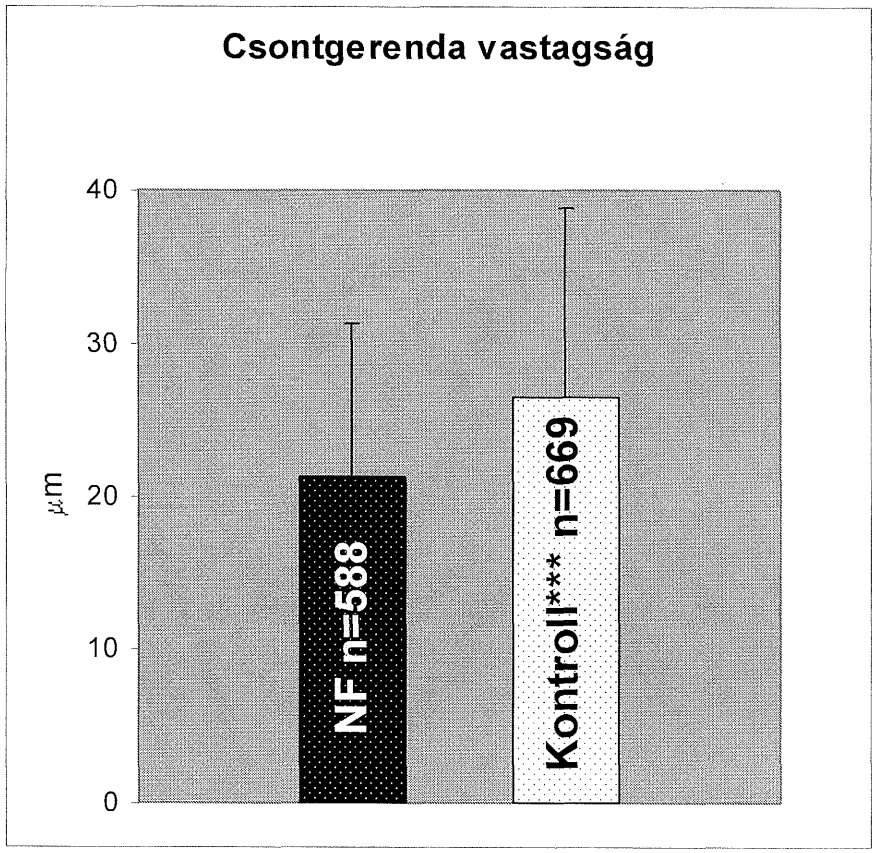
5.4 Eredmények

5.4.1 Csontgerendák átlagos vastagsága (CSV)

A NF1 csoportban a 4 operált beteg esetében a következő CSV átlagokat kaptuk, betegenként, zárójelben egyénre lebontva a mérések számával: 19,7μm (129), 19,0μm (127), 38,2μm (55), 19,4μm (277). Az összesen felvett 588 mérési adatból számolt CSV átlag 21,2μm.

A kontroll csoportban vizsgált 4 egyén szövettani mintájából kapott CSV átlagok, egyenként, zárójelben a mérések számával: 26,6μm (195), 29,9μm (66), 34,1μm (130), 22μm (278). Az összes 669 mérés átlaga 26,5μm-nek adódott.

A NF1 csoportban elvégzett 588 ill. a kontroll csoportban kivitelezett 669 mérésből álló adathalmaz szignifikánsan különbözött egymástól, a kontroll csoportban CSV vastagabb, mint az NF1 betegek esetében, kétmintás t-próbával, $p \leq 0{,}001$ (5.2 ábra).



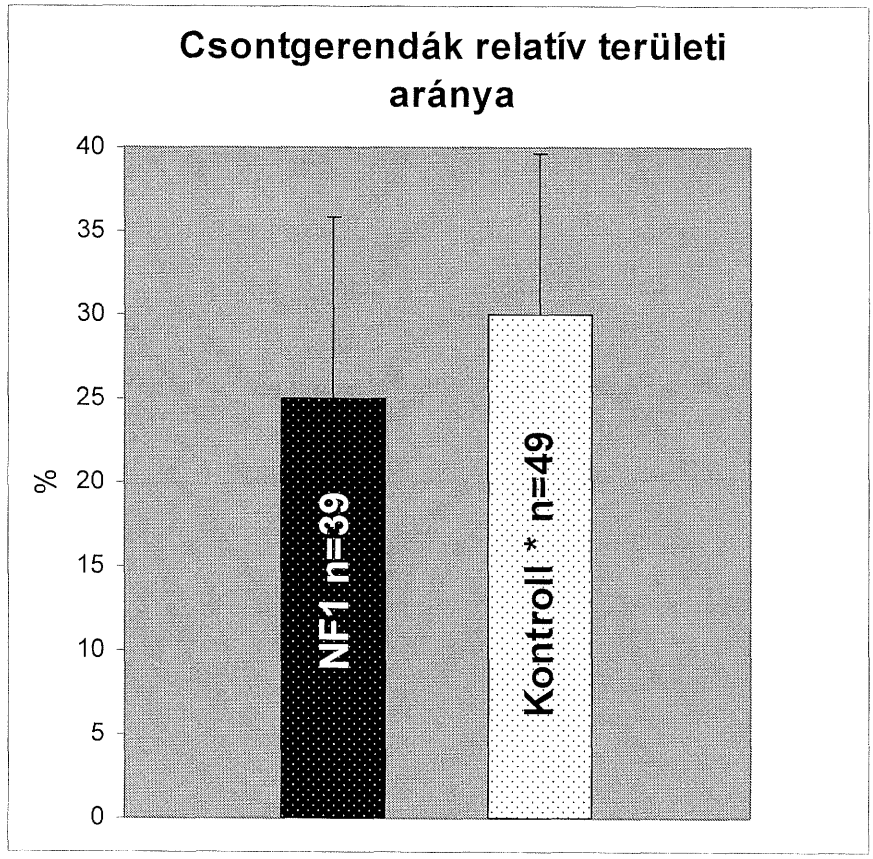
5.2. ábra
A NF1 és a kontroll csoportban a csontgerendák átlagos vastagságát (CSV) mutatja az ábra,hibajelzések a szórást mutatják. A két mérési halmaz statisztikailag különbözött, $p \leq 0{,}001$.

5.4.2 Csontgerendák relatív területi aránya (CSRA)

A NF csoportban a vizsgált 4 személy esetében a CSRA egyenként, zárójelben a vizsgált látóterek száma: 29% (10), 35% (9), 29% (12), 18% (14). Az öszesen elvégzett 45 mérés eredményéből számolva az átlagos CSRA 25%.

A kontroll csoportban vizsgált 4 egyénre a CSRA átlag adatok a következők: 47% (6), 30% (12), 34% (18), 26% (18). Az összesen mért 54 adatból a CSRA átlaga a kontroll csoportban 30%.

A két mérési adathalmaz között kétmintás t-próbával statisztikailag mérhető különbséget kaptunk, $p \leq 0,05$, azaz a kontroll csoportban a csontgerendák felületi aránya magasabb, mint a NF1 csoportban (5.3 ábra).



5.3 ábra
Csonttrabeculák viszonylagos felülete (CSRA). Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk az NF1 és a kontroll csoport átlagai között, $p \leq 0,05$. Hibajelzések a szórást jelzik.

Neurofibromatosus infiltrációt a vizsgált csontszövetmintákban az NF1 csoportban nem találtunk.

5.5 Megbeszélés

Vizsgálatunk két célt szolgált. Egyfelől azt kívántuk megvizsgálni, hogy a makroszkóposan megfigyelt „puhább" csont hátterében kimutatható-e szövettani vizsgálattal valamilyen NF1-re jellemző lágyrész infiltráció a deformált gerinc csigolyáiban. Korábbi adatokkal egybehangzóan ilyen elváltozást nem találtunk [67]. Másfelől azt kívántuk vizsgálni, vajon a csökkent BMD mellett a normálisnak tartott csonthoz képest jelen van-e valamilyen mennyiségi változás a csigolyákban. A csontdenzitás eredmények és a hisztomorfometriai megfigyelések megfeleltése egymásnak nem egyértelmű, posztmenopauzális osteoporosisban megfigyelték a csontgerendák vastagságának csökkenését, ill. egészében a trabeculáris állomány megkevesbedését [58]. Utóbbi jelenséget jellemezheti a relatív csontfelület. Mivel a lumbalis DXA főleg a szivacsos csontállományról ad felvilágosítást, ezért BMD csökkenés esetén ebben az állományban tételezhető fel eltérés. Az általunk vizsgált NF1 csontrészletekbn az osteoporosishoz hasonló elváltozásokat láttunk.

Bár igen alacsony a vizsgálatba bevont esetszám mind a NF1, mind a kontroll csoportban, előzetesnek tekintett vizsgálatunk alapján mindkét csontjellemző tekintetében statisztikailag mérhető különbséget találtunk az NF1 ill. a kontroll csoport között előzetes tanulmányunkban: a csökkent lumbalis gerinc csontdenzitás mellett a csontgerendák keskenyebbek voltak és a csontgerendák relatív felülete alapján a trabeculáris állomány is megkevesbedett. A különbség magyarázatát a két csoportban észlelt testi adottságok közötti különbség nem magyarázza, hiszen az életkor, a testmagasság, a testsúly és a BMI tekintetében a két csoport között lényegi különbséget nem tudtunk felfedezni, testileg talán a kontroll csoport betegei kissé fejlettebbek voltak, de a különbség véleményünk szerint elhanyagolható. Tisztában vagyunk eredményeink és a módszer három fő hibalehetőségével. A mintavétel nem standard módon történt (pl. a csigolyatest középső harmadából, sagittalis irányban vett csonthengerből), amit a műtéti technika nem tett lehetővé. Ennek ellenére

minden esetben törekedtünk arra (a spondylolistheis kivételével), hogy a mintavétel az alsó thoracalis szakaszon a csigolyaívek decorticalása során nyert olyan darabból történjen, ami tartalmaz megfelelő trabeculáris állományt. A vizsgált betegek száma alacsony, ennek okaként főleg az, hogy nem kívántunk nagyon fiatal, nemileg éretlenebb NF1 betegeket bevonni, hisz náluk a DXA lelet értelmezése is nehezebb, ill. korban, testsúlyban, nemi érettségben hozzájuk illeszthető kontroll betegek nem voltak fellelhetők. Emellett a statisztikai elemzést a két csoportot alkotó betegek eredményeinek átlaga alapján helyes elvégezni, azonban ennek csak nagyobb betegszám esetén láttuk volna értelmét.

Vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy NF1-ben a megváltozott csontminőség a trabeculáris állomány szövettani vizsgálata során mérhető paraméterekkel is jellemezhető. Nagyobb beteganyagban, csigolyatestekből vett mintákon további vizsgálatok szükségesek eredményeink megerősítésére, jelen ereményeink inkább a tendenciák jelzésére szolgálnak.

6. Dystrophiás scoliosis és genetikai polimorfizmus

6.1 Bevezetés

A NF1 fenotípus expresszióját jelentős részben a genotípus más módosító locusai befolyásolják [35]. Ismereteink szerint korábban nem vizsgálták, vajon melyik NF1 gén mutáció ill. egyéb, epistaticusan potenciálisan szerepet játszó gén/gének bírnak jelentőséggel a NF1-ben leírt deformitások kialakulásában. A csontdystrophiában a genetikai háttér pontos szerepét nem kutatták. Mivel a gerincgörbülettel bíró NF1 betegeknél BMD csökkenést találtunk és mivel egyéb, szintén BMD csökkenéssel járó betegségekben már vizsgálták a genetikai háttér szerepét, kézenfekvő volt, hogy pl. a BMD csökkenéssel jellemezhető osteoporosisban szerepet játszó gének jelentőségét NF1-ben megvizsgáljuk.

Általában a BMD csökkenés hátterében multifaktoriális etiológia állhat. Az ismert metabolikus és endokrin anomáliák mellett számos genetikai polimorfizmust találtak, amik a normál népességben befolyással bírnak az osteoporosis/osteopenia kockázatára. Ide sorolható a D-vitamin receptor gén (VDR, TT homozigóta allél), a prokollagén α1[1]gén (COL1A1, CC homozigóta allél) és az ösztrogén receptor gén (ESR, 12 nukleotidból álló ismétlődő, „protektor" allél) polimorfizmus, de egyértelmű etiológia fennállását még nem bizonyították [39,44]. Eddigi ismeretek szerint a NF1 nem társul osteoporosissal [45].

Alábbi vizsgálatunk célja a scoliotikus és a nem scoliotikus NF1 betegekben különböző, osteoporosisban jelentőséggel bíró gén polimorfizmusok előfordulásának a leírása és ezek összevetése az idiopathiás scoliosisos populációban kapott eredményekkel.

6.2 Betegek és módszer

Scoliotikus betegek ortopéd járóbeteg rendelésről (mozgásszervi állapot felmérés, radiológiai kiértékelés), a lumbalis gerinc kettős energiájú röntgen-foton-abszorciometriás

(DXA, QDR 4500C, Hologic Inc., Waltham, USA) BMD mérése után kerültek genetikai vizsgálatra. A betegeket és elsőfokú rokonaikat ugyanazon genetikus vizsgálta lehetséges genetikai szindrómák fennállására. Négy generációra visszamenő pedigré került felvételre minden családban. A feltételezett NF1 családok neurológiai, craniospinalis MRI és szemészeti vizsgálaton estek át. Három beteg esetében a feltételezett hallászcsökkenés miatt elvégzett vizsgálat nem mutatott szenzoneurális károsodást. NF1 diagnózisát a standard kritériumok alapján állítottuk fel. Idiopathiás scoliosis változó penetranciájú progresszív, családi halmozódású scoliosis esetében került megállapításra, genetikai szindrómák hiányában. Az NF1 betegek érintett rokonai radiológiai kiértékelést is magában foglaló ortopédiai vizsgálaton és DXA-n estek át. A genetikai polimorfizmust a VDR gén [82], a COL1A1 gén és az ESR gén [75] esetében standard PCR technikával végeztük. A tanulmányban résztvevő scoliotikus NF1 betegekben csökkent ágyéki gerinc BMD-t (-2> Z-score) mértek. A nem scoliotikus NF1 csoportban nem találtunk BMD csökkenést (-1< Z-score). Az IS csoport csak olyan betegből állt, ahol a lumbalis gerinc BMD normál tartományba esett.

21 scoliotikus NF1 beteg (16 nő, 5 férfi) csökkent BMD eredménnyel, 21 nem scoliotikus NF1 egyén (18 nő, 3 férfi) BMD eltérés nélkül és IS betegek (19 nő, 2 férfi) szintén BMD eltérés nélkül kerültek összevetésre. A nem scoliotikus NF1 csoportba a scoliotikus NF1 betegek hozzátartozói és 4 genetikai okból gondozott egyén került. A betegcsoportok kor szerinti megoszlása hasonló volt, a vizsgált populációban az átlagéletkor 20 év volt. A nem scoliotikus NF1 csoportban az átlagéletkor kissé magasabb volt, de a kor szempontjából a különbség nem volt statisztikailag különböző. A standard χ^2 próba segítségével megvizsgáltuk, vajon a három vizsgált polimorfikus locus genotípusa összefüggésbe hozható-e a BMD eredményekkel az NF1 betegekben. A scoliotikus NF1 betegek (csökkent BMD) genotípusát a nem scoliotikus NF1 (normál BMD) csoportéval vetettük össze. A BMD csökkenéssel nem járó IS csoportot is megvizsgáltuk ugyanezen

genetikai polimorfizmusokra, hogy ezen markerek BMD változással nem járó scoliosissal fennálló lehetséges összefüggését felismerjük.

6.3 Eredmények

Az összesen 63 egyént magában foglaló három klinikai betegcsoportban a genetikai markerek eloszlását illetően egyik locuson sem volt szignifikáns különbség az alacsony BMD értékkel jellemzett scoliotikus NF1 és az idiopathiás scoliosis csoport (normál BMD) között (6.1 és 6.2 táblázat).

Genotípus / Betegcsoport	VDR TT	VDR Tt	COL1A1 CC	COLA1 Cc
NF1 és scoliosis	9	12	11	9
Idiopathiás scoliosis	7	13	11	8

6.1 táblázat
A COL1A1 és a VDR gének homozigóta és heterozigóta polimorfizmusainak előfordulása, a scoliotikus NF1 és az idiopathiás scoliosis csoportok öszehasonlítása

Genotípus / Betegcsoport	20-repeat allél	Repeat szám 20-tól különbözik
NF1 és scoliosis	10	32
NF1 scoliosis nélkül	11	31
Idiopathiás scoliosis	10	32

6.2 táblázat
A leggyakrabban előforduló 20 bázisból álló repeat allél és többi, különböző méretű allél előfordulása az ESR locuson, scoliotikus és nem scoliotikus NF1 betegekben, összevetve az idiopathiás scoliosis csoportban kapott eredménnyel

Az ESR génen belül az a 12 nukleotidból álló repeat allél, amelyről a teljes népességen belül azt gondolták, hogy az oszteoporózissal szembeni védettség faktora, a 63 beteg egyikében sem került kimutatásra.

A legnagyobb számban a 20 nukleotidból álló ismétlő szekvenciával jellemezhető allél fordult elő, mindhárom csoportban azonos arányban (6.2 táblázat). A scoliotikus és nem scoliotikus NF1 csoportok között az allél eloszlásban nem volt sztatisztikai különbség.

A különböző VDR polimorfizmusok és a fenotípus között nem találtunk összefüggést. A tt genotípust az IS csoport csupán egyetlen betegénél figyeltük meg. A leggyakoribb homozigóta TT és heterozigóta Tt allélek előfordulási gyakoriságában a három csoport között nem volt statisztikailag mérhető különbség (6.1 és 6.3 táblázat); a markerek eloszlása közel azonos volt a scoliotikus és a gerinc deformitás nélküli csoportokban (6.3 táblázat).

Genotípus / Betegcsoport	VDR TT	VDR Tt	COL1A1 CC	COL1A1 Cc
NF1 és scoliosis	**9**	**12**	**11**	**9**
NF1 scoliosis nélkül	**10**	**11**	**15**	**5**

6.3 táblázat
A COL1A1 és a VDR gének homozigóta és heterozigóta polimorfizmusainak előfordulása, a scoliotikus NF1 csoport és az scoliosis nélküli NF1 betegek összehasonlítása

A COL1A1 locus leggyakrabban előforduló homozigóta CC és heterozigóta Cc formáinak előfordulási gyakoriságát minden csoportban összehasonlítottuk (A cc genotípus csak egy esetben fordult elő, a scoliotikus NF1 csoportban. A nem scoliotikus NF1 csoportban egy esetben a minta nem volt informatív). A CC és Cc genotípusok közel azonos arányban fordultak elő gerinc deformitást mutató NF1 csoportban. Azonban a nem scoliotikus NF1 betegek körében a homozigóta CC forma dominanciája volt megfigyelhető, a scoliotikus NF1

betegekkel összevetve ebben a csoportban háromszor gyakrabban fordult elő a heterozigóta forma (6.3 táblázat). Valószínűleg az alacsony betegszám miatt ez a különbség nem volt statisztikailag különböző (χ^2=2,25, f=0,1-0,2).

6.4 Megbeszélés

A NF1 különféle, az embrionális velőcsőből eredő sejtvonalat érint, a központi és a perifériás idegrendszerben kóros sejtnövekedés figyelhető meg. Az idegi és vaszkuláris befolyáson keresztül különböző szervek érintettek [9]. A kötőszövetekben, így a csontokban és a bőrben társuló mesenchymalis elváltozások gyakoriak, de ezen tünetek előfordulását igen nehéz magyarázni a tumor sejtszabályozás genetikai hibájával. A NF1-ben a dystrophiás scoliosis és a társuló csökkent ásványianyag-sűrűség hátterében lévő etiológia nem ismert. Analizáltuk az osteoporosisban gyakori genetikai polimorfizmusok előfordulását NF1 betegekben és lehetséges összefüggésüket a szignifikáns BMD csökkenéssel azért, hogy megállapítsuk esetleges osteoporosist előidéző szerepüket ebben a betegcsoportban.

Jelen tanulmányban a három vizsgált gén locusain a genetikai markerek eloszlása nem különbözött az IS és a scoliotikus NF1 csoportokban. Így bizonyos polimorfizmus eloszlás és a scoliosis megléte között nem valószínűsíthető összefüggés. Az ESR gén locusait illető eredményeink alapján a 12 repeat allél védő szerepe a NF1 populációban elvethető. Az ESR gén markerek eloszlása a három betegcsoportban nem mutatott szignifikáns eltérést. A VDR polimorfizmus megoszlási mintája közel azonos volt a scoliotikus és a nem scoliotikus NF1 betegekben. Ezen megfigyelések nem támasztják alá az ESR és VDR gének polimorfizmusának lehetséges befolyását a NF1-ben megfigyelt csökkent BMD létrejöttében.

A COL1A1 génre vonatkozó eredményeink nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak, annak ellenére, hogy a kisszámú nem scoliotikus NF1 betegcsoportban a CC homozigóta genotípus előfordulási aránya messze a legnagyobb volt. Nagyszámú dystrophiás

görbületű NF1 betegen történő vizsgálat kivitelezése, a beteganyag összegyűjtése igen nehezen megoldható. A nem scoliotikus NF1 csoportban a CC genotípus háromszoros prevalenciája a CC és Cc formák scoliotikus NF1 betegekben megfigyelt közel egyenlő eloszlásával szemben lehetséges összefüggésre, ezen genotípus feltételezhető védő szerepére utalhat. Ezen tendencia megerősítése elengedhetetlen nagyobb számú NF1 betegen kivitelezett vizsgálattal.

Következtetés: A prokollagén α1[1] gén CC genotípusának megnövekedett prevalenciájának protektív szerepe lehet a gerinc deformitások kialakulására NF1-ben.

7. A neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások műtéti kezelése

7.1 Bevezetés

A non-dystrophiás görbületek megjelenése igen hasonlít az idiopathiás scoliosis esetében megfigyelt görbületekhez. A jobbra és balra konvex görbületek aránya közel azonos, járhatnak lordosissal vagy kyphosissal. Idővel a görbületek egy része dystrophiás jeleket mutathat és ennek megfelelően is viselkedhet. A dystrophiás jelektől függetlenül a fúziós massza defektusai, a posztoperatív fúziós álízületek megjelenésének gyakorisága nagyobb, mint az idiopathiás scoliosisban megfigyelt arányok [25,26].

A dystrophiás gerinc deformitások rendszerint rövid, de nagy görbületek kifejezett csigolya rotációval, subluxált, luxált csigolyatestekkel. Neurofibromák, meningocelék is jelen lehetnek. Közel szabályként fogalmazhatjuk meg, hogy a dystrophiás görbületek rendszerint különösen nagy thoracalis görbületek, melyek 4-6 csigolyát érintenek és igen éles, angulált kyphosissal társulnak a sagittalis síkban. Nem angulált harmonikus kyphoscoliosis, normális sagittalis görbületi mintával társuló scoliosis és lordoscoliosis is előfordulhat [12,25,26,38], ahogy ezt korábban érintettük. A korán fellépő súlyos görbület ellenállhatatlanul progrediálhat, kardiorespiratórikus és neurológia tünetekhez vezetve. Ez gyakran előfordul annak ellenére, hogy a gerinccsatorna a csontos elemek dystrophiája következtében kiszélesedik, ezáltal nagyobb helyet kínálva az idegelemeknek, a gerincvelőnek, a gerincfonatnak és a gyököknek [43,66,92]. Sebészi ellátást igényelő, szigorúan a diagnosztikus kritériumoknak eleget tevő neurofibromatosishoz társuló gerinc görbületek száma jóval alatta marad az idiopathiás scoliosis miatt végzett műtétek számának. Megérzésünk szerint az idiopathiás scoliosis kis része úgynevezett „forme fruste" NF1-nek köszönhető, ezt a felvetésünket már mások korábban is megfogalmazták [34]. Hangsúlyoznunk kell, a dystrophiás NF1 görbületek kezelése csak akkor lehet effektív, ha

korán, több lépésben végrehajtott radikális műtéti beavatkozás történik. A kezelési elvek lényegesen különböznek az idiopathiás scoliosis esetében megfogalmazott elvektől, különösen a dystrophiás görbületek esetében.

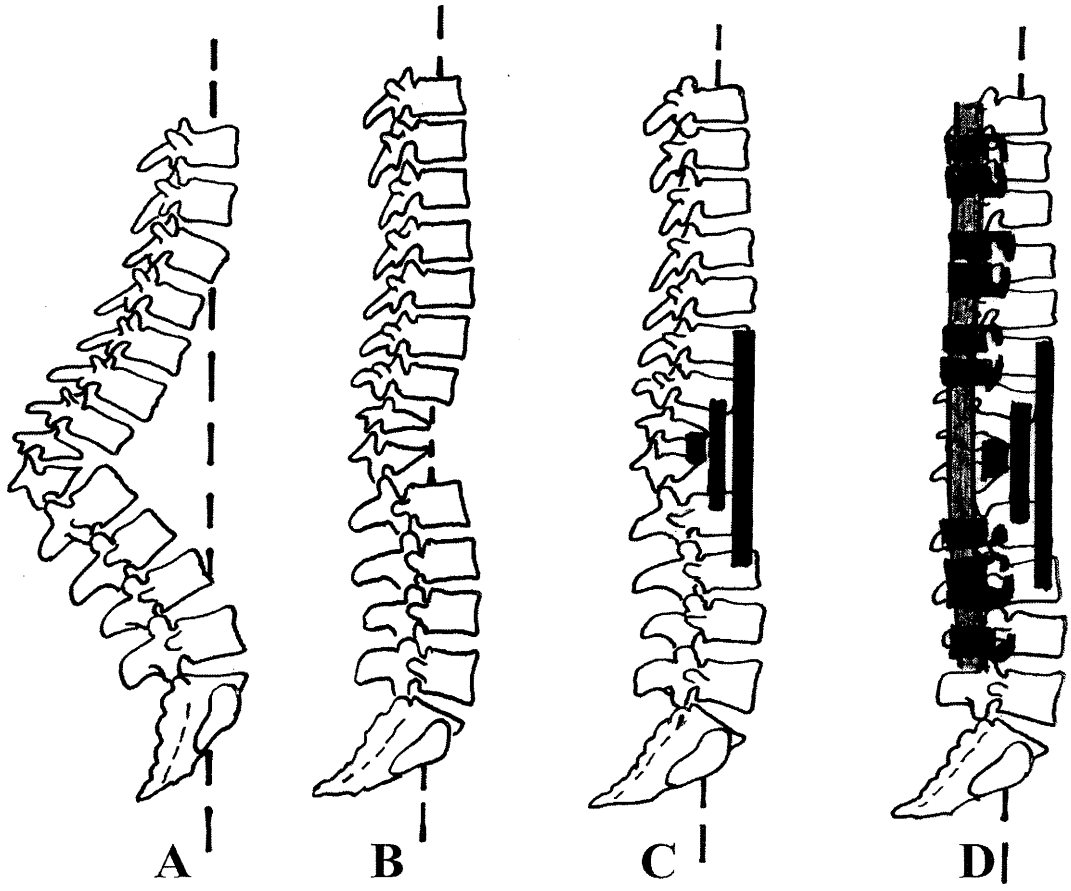
Jelen fejezetben a PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinikán elvégzett műtétek eredményeit kívánom ismertetni, különös hangsúlyt helyezve a kezelési elvekre ill. arra a diagnosztikus algoritmusra, amit betegeink esetében követni és megvalósítani igyekeztünk.

7.2 Beteganyag és módszer

1991-2000. között 12 beteget kezeltünk intézetünkben neurofibromatosishoz társult gerinc deformitás miatt. A neurofibromatosis diagnózisát a 3. fejezetben közölt kritériumok alapján állítottuk fel, gyermekgyógyászt és genetikust vontunk be a diagnózis felállításában szükség szerint. A betegek dokumentációját a fenti elvekkel összhangban értékeltük. 6 nő és 6 férfi beteg alkotta beteganyagunkat, a műtétkor a betegek átlag életkora 17,5 (11-23) év volt, a minimális utánkövetési idő 21 hónap, az átlagos utánkövetési idő 4,4 ± 2,7 év volt (±SD). Csak egy görbületet, egy fiziológiás kyphosissal társuló jobbra konvex háti scoliosist soroltunk a non-dystrophiás csoportba, a 11 dystrophiás görbület közül 5 esetében thoracalis kyphoscoliosisról, 3 esetben thoracolumbalis scoliosisról, 2 esetben szignifikáns kyphosissal járó lumbalis görbületekről volt szó, 1 esetben pedig a lumbalis kyphosis kettős thoracolumbalis-lumbalis görbülethez társult. A kyphoscoliosis kifejezést akkor használtuk, ha a kyphosis foka meghaladta az 50 fokot. A non-dystrophiás görbület esetében korrekciós, hátsó feltárásból végzett instrumentált fúziót végeztünk.

A dystrophiás görbületeket a következő protokollnak megfelelően kezeltük. A műtét előtt Halo felhelyezése történt, majd állandó húzásra kerültek a betegek, amit naponta végzett dinamikus Cotrel húzás egészített ki. Ezen műtét előtti előkezelés ideje átlagosan 3 hétig tartott. Véleményünk szerint ez segíti, megkönnyíti a deformitás műtéti korrekcióját. Azt

feltételezzük, hogy az intervertebrális terek szövetei illetve a paraspinális szalagok kevésbé lesznek feszesek és növekszik a víztartalmuk. Ez a metódus segíthet derotálni a gerincet és ezáltal csökkenteni a progresszív rotációs diszlokáció mértékét és az intraoperatív neurológiai szövődmények előfordulásának arányát. Akár a legenyhébb neurológiai jelet észleltük, a húzó-kezelést megszakítottuk. A húzó-kezelésnek a görbületre kifejtett korrekciós hatását kvantitatív módon nem értékeltük. A görbület elhelyezkedésétől függően elülső felszabadítást végeztünk, az intervertebrális discusok majdnem teljes eltávolításával, thoracotomiából, thoracolumbotomiából. A peritoneális-pleurális szövetet a csúcs csigolya alatt/felett és attól proximál/distal fele két-három szegmentum hosszúságában behasítottuk hosszanti irányba. Szegmentális artériákat és vénákat lekötöttük. A feltárásnak megfelelően a periosteumot behasítottuk és leválasztottuk a csigolyák csontos felszínéről, a discusokról tompa dissectorral, vagy raspával. Nagy ablakot vágtunk az intervertebrális discusok anulus fibrosusán és subtotalis discus eltávolítást végeztünk a zárólemezek felfrissítésével. Az intervertebrális tereket bordaörleménnyel töltöttük ki. Corticospongiosus csont-graftot helyeztünk ezt követően a görbületek konkáv oldalára, hogy biztonságosan áthidalva a kyphosis végpontjait biomechanikai támaszként szolgáljon (7.1 ábra).



7.1 ábra
Strukturális csontgraft elhelyezésének sematikus ábrázolása. Az angularis kyphosis (A) elülső felszabadítás utáni korrekcióját (B) követően kerül beékelésre a corticospongiosus graft (C), kiegészítve a hátsó instrumentált fúzióval (D).

Nagyon fontosnak tartjuk, hogy a strukturális csont-graftot egy a csigolyákba készített oldalsó csatornába helyezzük oly módon, hogy distractiót fejtsen ki a deformitás ellenében. Minden esetben az áthidaló corticospongiosus csont-graftot a beteg tibiájából nyertük. Ezt követően a peritoneális/pleurális szöveteket a csontgrafttal kitöltött intervertebrális terek fölött összezártuk. Általában elülső instrumentációt nem kíséreltünk meg, a tapasztalatunk szerint igen puha csontállomány miatt. Ezt követően a beteg 7-10 napra ismételten Halo húzásra került, ami egy állandó húzást jelentett, a testsúly 1/3-át meg nem haladó súlyokkal. Ennek a húzásnak az volt a jelentősége, hogy megakadályozza az elölről felszabadított gerincoszlop

kóros mozgásait és a behelyezett csontforgács kilökődését az intervertebrális terekből. Deformitás korrekció szempontjából ezen két műtét közötti húzásnak az volt a jelentősége, hogy megőrizze a görbületnek azt a fokát, amilyen mértékűre a műtét közben korrigálódott. A fúziót hátsó feltárásból végeztük [56], CDI (Sofamor-Danek SA, Paris, Franciaország), vagy SCS (Eurosurgical SA., Arras, Franciaország) instrumetáriumokkal autológ corticospongiusos csontgraftokkal, amit a tibiából, illetve általában a medencelapátból nyertünk. A Cotrel-Dubousset technika alapelvei [56] olyan háromdimenziós korrekciót eredményeznek, ahol fixáló csavarok és kapcsok helyezkednek el az előre kiválasztott csigolyákon, majd ezt követen egy a fiziológiás görbületeknek megfelelően meghajlított rudat a hossztengelye körül a konkáv oldalra történt behelyezést követően elforgatunk, hogy a kóros sagittalis görbületet korrigálva fiziológiás kyphosist hozzon létre és csökkentse a frontális görbületet [32]. Szabály szerint a fúzió mindig minimum két szinttel haladta meg a neutrális csigolyát. A műtéti korrekciót követően intraoperatíven ébresztéses tesztet végeztünk, hogy meggyőződjünk a neurológiai funkció intaktságáról. Sem szomatoszenzoros, sem motoros kiváltó potenciálók monitorozását nem végeztük, mivel elektrofiziológus és a szükséges berendezés nem állt rendelkezésre. A betegeket 4. műtét utáni napon Cheneau korzettben mobilizáltuk, melyet a műtét utáni 9-12. hónapig viseltek, a rendszeresen készített radiológiai képalkotók eredményétől függően.

7.3 Eredmények

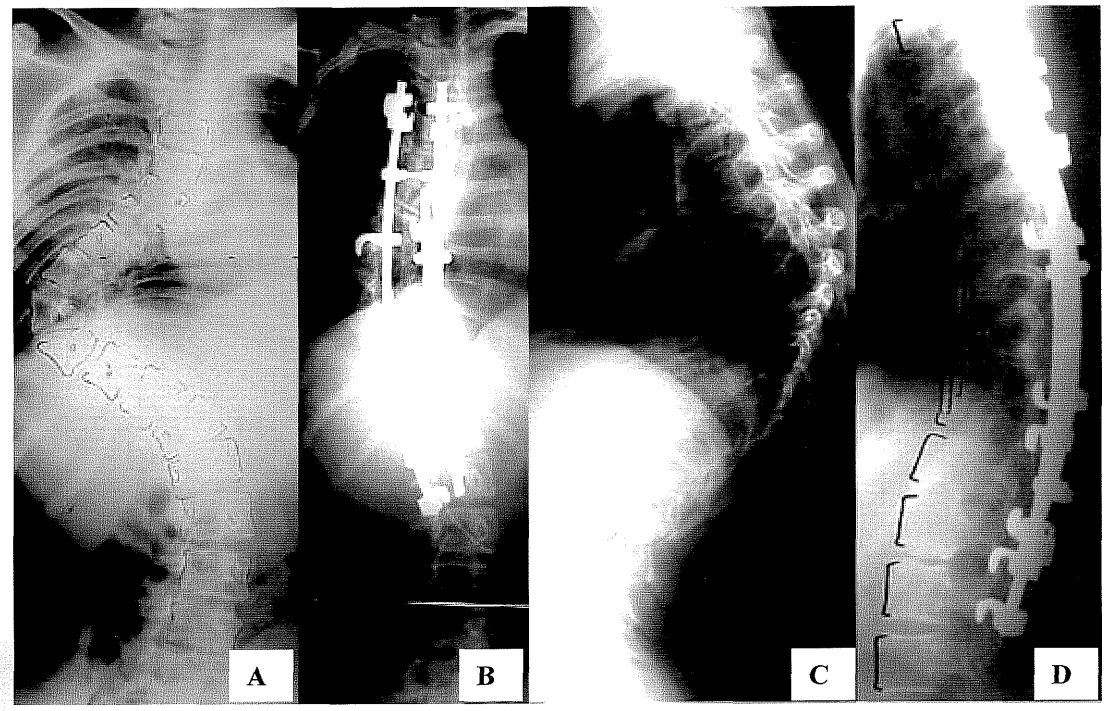
7.3.1 Non-dystrophiás görbületek

Non-dystrophiás görbület egyetlen egy esetben fordult elő, ahol autológ csontpótlás felhasználásával posterolaterális fúziót végeztünk CD instrumentációval egy 16 éves lánynál, akinél 52° volt a jobbra konvex háti scoliosis nagysága. A görbületet 16°-ra korrigáltuk (36° a korrekció mértéke, 69,2%). A műtét eredményeként a háti kyphosis 21°-ról 25°-ra emelkedett.

Két éves utánkövetéskor csont-dysplasia és álízület kialakulásának jelét nem észleltük. Amikor a teljes fúzió létrejött, a scoliosis nagysága 20° volt, a kyphosisé 30°, ami a frontális síkban 4°-os, a sagittalis síkban pedig 5°-os korrekcióveszteségnek felel meg.

7.3.2 Dystrophiás görbületek

Az 5 thoracalis kyphoscoliosisból 2 balra konvex és 3 jobbra konvex görbület volt. Az átlagos preoperatív görbületi nagyság scoliosis esetében 125,6° volt (±10,2°), míg a kyphosisé 97,4° fok (±25,5°). Thoracalis görbületek esetében a kezelési elveket teljes mértékben csak két esetben tudtuk követni. Az egyik betegben a 108°-os preoperatív görbületet 35°-ra korrigáltuk (a korrekció 75°, 68,2%), míg a másik esetben a görbület 122° volt és innen 45°-ra csökkent (korrekció 77°, 63,7 %)(7.2 ábra).



7.2 ábra
Antero-posterior (A) és oldal (C) röntgen felvételek 13 éves lány műtét előtti státuszát mutatják. Az átlagos preoperatív scoliosis és kyphosis 122° és 68° fok volt. B és D képek a 3 hetes folyamatos húzást követő anterior felszabadítás és hátsó instrumentáció után készültek.

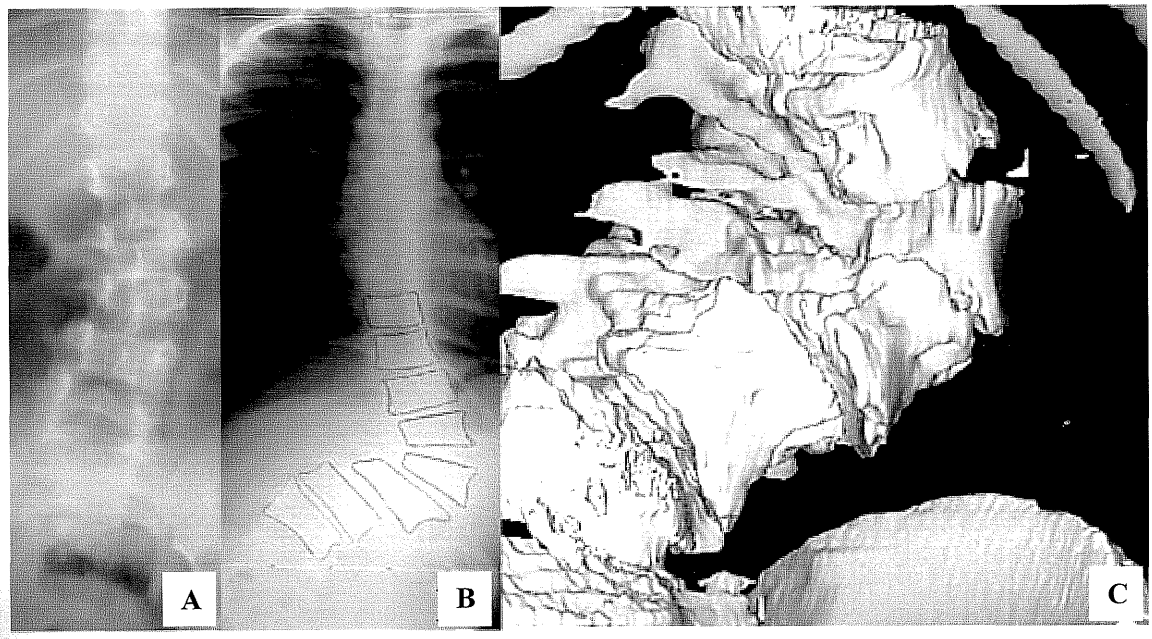
A kyphosis az első esetben 72°-ról 44°-ra, a második esetben 68°-ról 27°-ra csökkent. A kétéves utánkövetéskor az első betegnél további 10°-os korrekciót észleltünk, a második

betegnél pedig 3°-os korrekcióveszteséget a frontális síkban, a sagittális görbületek tekintetében a korrekcióveszteség 7° és 4° volt.

A következő betegünknél egy 12cm-es átmérőjű tumort távolítottunk el az anterior felszabadítás során (szövettani diagnózis: neurofibróma), a teljes eltávolítás lehetetlen volt, mivel a tumor a gerinccsatornába hatolt 4 szinten, a megnagyobbodott foramineken keresztül. A megmaradó tumorrészlet paraplegia kialakulását okozta a korrekciós sebészi beavatkozás során, 10 napos zavartalan Halo-extensiót követően. Műtét közben az ébresztéses teszt során neurológiai szövődményt észleltünk, a beteg felszólításra nem mozgatta alsóvégtagjait. Azonnal a korrekciós helyzetben behelyezett implantátumok eltávolítása mellett döntöttünk és in-situ spondylodesist végeztünk. E módon a 130°-os görbület 100 °-osra korrigálódott, a 107°-os kyphosis 68°-ra. Vegetatív tünete nem alakult ki. Hosszú rehabilitációs periódust követően a beteg visszanyerte járóképességét, igen enyhe reziduális tünetekkel. Saját maga képes volt segédeszköz nélkül közlekedni. 5 évvel a műtétet követően lényegében panaszmentes volt, segítség és segédeszköz nélkül járóképes és egy két éves egészséges gyermek édesanyja. Utánkövetéskor röntgen felvételen a frontális görbület nagysága 114 °, még a kyphosisé 79 ° volt.

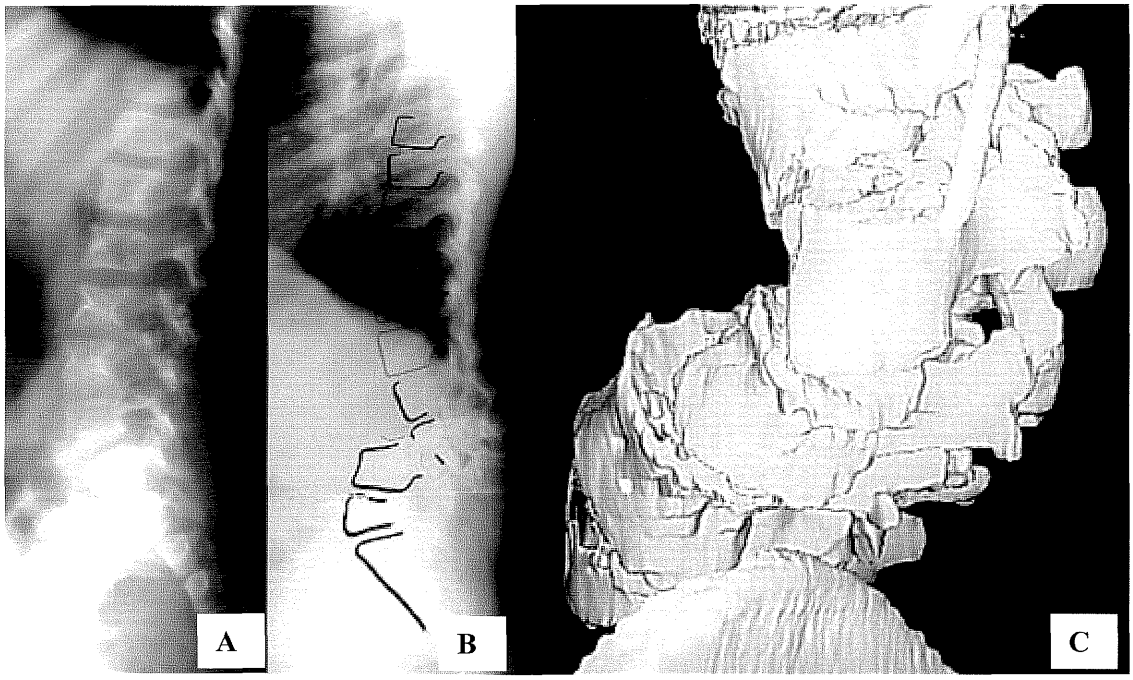
A két balra konvex kyphoscoliosis esete közül az elsőnél a konkáv oldalon elhelyezkedő VI-os borda a gerinccsatornába diszlokálódott a megnagyobbodott csigolyaközti foramenen keresztül, jelentős gerincvelő kompressziót okozva. Ezt az állapotot neurológiai jelek nem kísérték. Attól félve, hogy korrekciós gerincműtét során neurológiai tünetek alakulnak ki, korrekcióra és instrumentációra nem került sor, csak első és hátsó in situ spondylodesist végeztünk. Így a 122°-os kyphosissal járó 128°-os scoliosis nem korrigálódott. Balra konvex thoracalis görbületek második esetében a kifejezett rotációs diszlokáció miatt ventrális fúziót végeztünk, osteotomia és spondylodesis, valamint frontális és sagittalis korrekció nélkül, megőrizve a scoliosis 126°-os és a kyphosis 118°-os nagyságát.

A thoracolumbalis és lumbalis görbületek esetében a terápiás protokoll teljes mértékben követhető volt. Ennek eredményeként az átlagos műtét előtti görbület nagyság 68°-ról (±6,8°) 19°-ra korrigálódott (±6,8°) (korrekció mértéke 46,8°±5,8°, 69,8%±10,3%) (7.3 ábra).

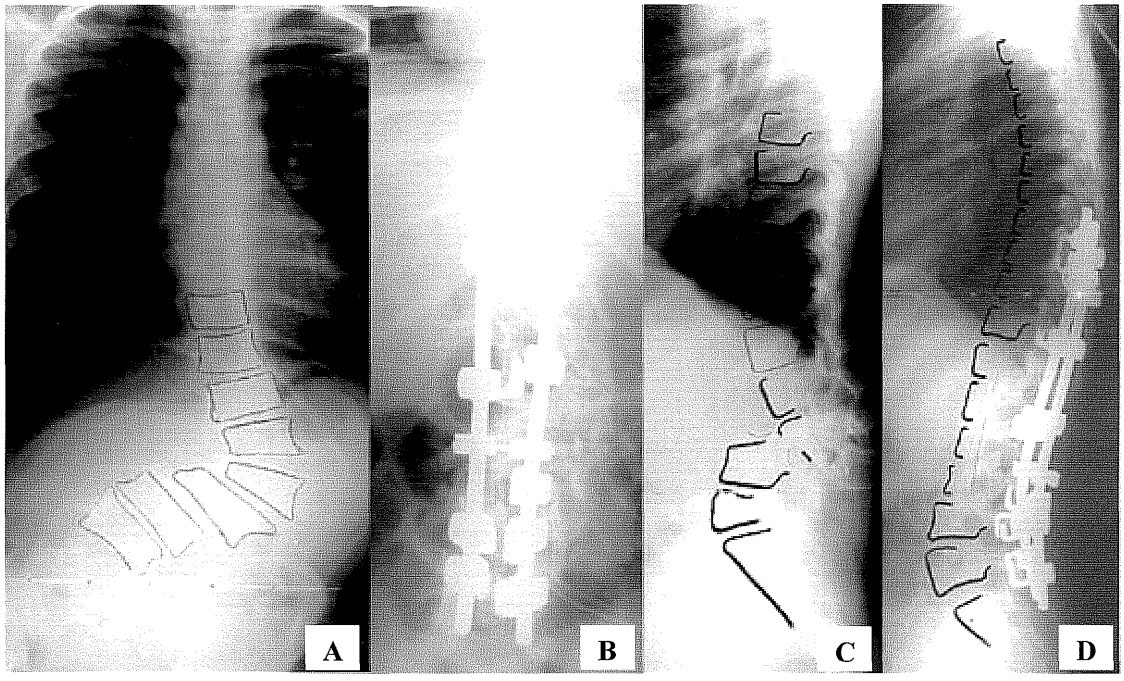


7.3 ábra
Anterio-posterior natív röntgen film, ami 7 éves fiú gyermek gerincét ábrázolja, más intézetben készült (A). 3 éves fűző kezelést követően a lumbalis gerincen kyphoscoliosis alakult ki, súlyos progresszív rotációs diszlokáció következtében, ezt láthatjuk a natív röntgen filmen (B, antero-posterior nézet) és 3 D CT felvételen (C) az elülső gerinc részről.

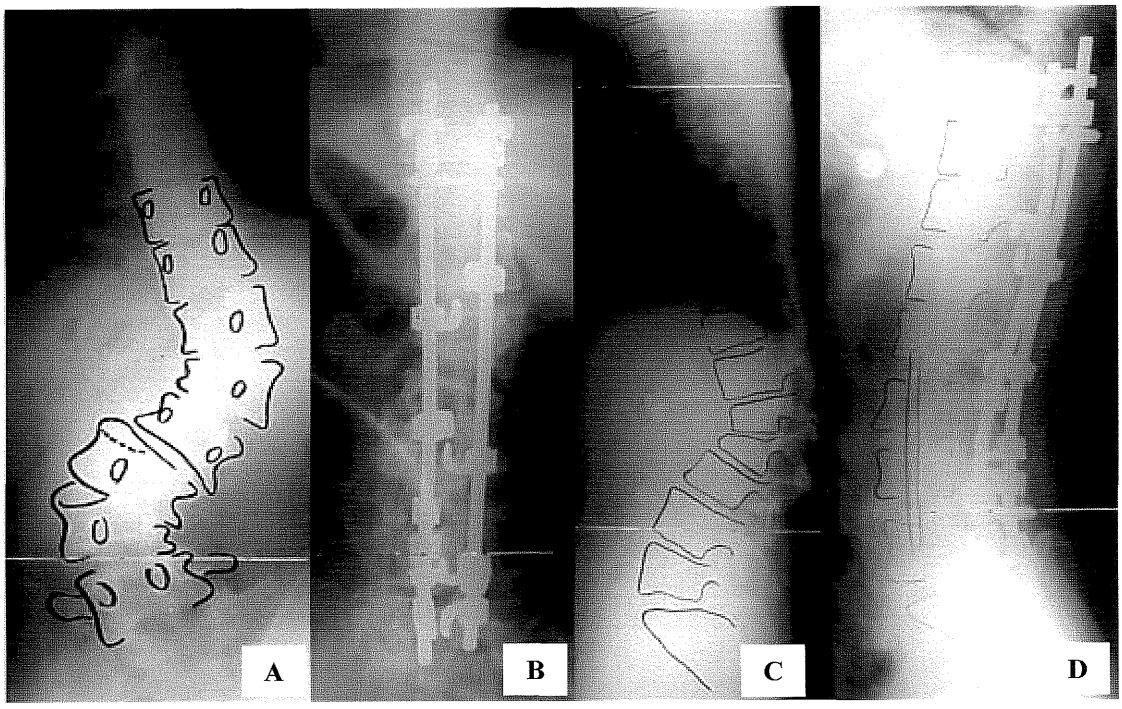
A sagittalis görbületek korrekciója sokkal jelentősebb volt, a kifejezett, minden esetünket kísérő lumbalis kyphosis (átlaga –42°±5,5°) 23°-os lordosissá alakult (±7,6°) (a lumbalis lordosist megegyezés szerint pozitív előjelű számokkal jellemezzük) (7.4, 7.5, 7.6 ábra). Ez 65,7°-os korrekciót (±4,5°), azaz 157,2%-os változást (±25,4%) takar.



7.4 ábra
Az előző ábrán bemutatott eset radiológiai képei, korai preoperatív oldalsó (A) és közvetlenül műtét előtti oldal röntgen (B), és 3D CT felvétel (C), amik a csigolyák rotációs és diszlokált elhelyezkedését mutatják.



7.5 ábra
A 3. és a 4. ábrán bemutatott eset. Anteroposterior pre- (A) és posztoperatív (B) és natív oldalsó pre- (C) és posztoperatív (D) röntgen felvételek a scoliosis 70 fokról 21 fokra történő korrekcióját mutatják, miközben a 36 fokos lumbalis kyphosis 31 fokos lordosissá változott.



7.6 ábra
17 éves fiú kettős lumbalis/thoracolumbalis deformitásáról készült röntgen felvételek, antero-posterior műtét előtti (A) és műtét utáni (B) felvételek mutatják a gerinc korrekcióját, amit a pre- (C) és posztoperatív (D) oldalsó felvételek egészítenek ki.

A gerincműtéteket követően nem észleletünk kapocs kimozdulást annak ellenére sem, hogy a csont mechanikusan igen elégtelennek tűnt makroszkóposan. A fent tárgyalt egy eset kivételével neurológiai szövődményt nem észleltünk. A két éves utánkövetéskor az átlagos korrekcióveszteség 3° volt mind a frontális, mind a sagittalis síkot tekintve. A 4,4 éves utánkövetést tekintve az átlagos korrekcióveszteség 4,8° volt a scoliosis esetében és 5,4° volt a sagittalis síkban. Sorozatunkban egy esetben találtunk álízületet, a korrekciós sebészi beavatkozást követően 4 évvel a beteg autóbalesetet szenvedett, amikor a röntgen vizsgálat a korrekciós rudak törését mutatta. Az eltörött fém rögzítőanyag feltárásra került, aminek során álízület jelenlétét találtuk a rúdtörés helyén, egyéb helyeken azonban csontos fúziót megfelelőnek találtuk. A törött rudakat két összekötő elemmel fixáltuk és az álízületet nagy mennyiségű autológ spongiosus csontforgáccsal töltöttük ki, a felszínek felfrissítését követően. A fent leírtak mellett sem radiológiailag, sem klinikailag nem észleltük álízület képződésének jeleit.

Nem találtunk sorozatunkban korai, vagy késői posztoperatív infectióra utaló jelet. Rendszeresen, számos alkalommal lépett fel átmeneti bél passage zavar, rendszerint az elülső felszabadító műtéteket követő tractio alatt. Az átlagos műtétet követő vérvesztése 656 (100-1270) ml volt az elülső műtéteket követően, 807 (510-1550) ml a hátsó műtétek után.z átlagos műtéti idő az elülső felszabadító műtéteknél 330 (120-600) perc volt, a hátsó műtétek átlagosan 190 (135-470) percig tartottak. Az utóbbit lényegesen meghatározza a görbületnek a nagysága és az instrumentálandó szintek száma.

Jelen sorozatban nem alkalmaztunk speciális állapotfelmérő kérdőíveket, mind emellett elmondhatjuk, hogy utánkövetéskor minden beteg korának megfelelően járóképes volt és képes volt minden további nélkül két emeletet lépcsőn felfelé megtenni. A járás távolság bőven 1000 m fölött volt minden esetben.

7.4 Megbeszélés

Beszámolók szerint a neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások a gerinc deformitások kezelésére szakosodott klinikák anyagának 2-3%-át teszik ki [12]. Fenti megfigyelés esetünkben is érvényes, 502 (1991-2000 között) egyéb okból, főleg idiopathiás scoliosis miatt műtéten átesett beteganyagunkban 12 esetben végeztünk neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitás miatt beavatkozást. Kezelésük kihívást jelent, mivel az egész szervezetet, a lokomotoros rendszeren kívüli egyéb szöveteket is érinti az elváltozás. Emiatt elengedhetetlen a multidisciplináris megközelítés [31].

Azt gondoljuk, hogy a következő két kijelentés a leghangsúlyosabb ezen gerinc deformitások kezelésében:

1., Korai diagnózis, amit megfelelően megválasztott sebészi beavatkozás követ.

2., A dystrophiás és a non-dystrophiás görbületek elkülönítése [8,38].

Sajnálatosan ezeket az elveket nem sikerült maximálisan érvényesíteni jelen tanulmány beteganyagában. A 11 dystrophiás görbület azt követően került intézetünkbe, hogy hosszú éveken keresztül konzervatív kezelést, fűző-kezelést végeztek más intézetben, ami alatt jelentős progresszió történt. Ezt mutatja az a tény is, hogy a műtét idején betegeink átlagos életkora 17,5 év volt, ami igen magas. Dystrophiás görbületek esetében azonban fűző kezeléssel a progressziót sem megállítani, sem javítani nem lehet [91]. NF1 jelei esetén szükséges keresni a csontváz-rendszeri dystrophia jeleit, hogy a felismert esetekben a korai sebészi beavatkozás elvégezhető legyen [55,57]. A felismerésben bekövetkező bármely késés azt jelentheti, hogy a két lépésből álló korrekciós műtét már csak akkor végezhető el, amikor annak kimenetele bizonytalan. Az az érv, hogy a fiatalabb életkorban elvégzett spondylodesis visszamaradt növekedésben és alacsony testmagasságban jelentkezik, nem igazolt. Ha időben végezzük a műtétet, akkor az elmerevített gerincszakasz nem túl hosszú és emiatt a betegeknek nem kell jelentős növekedés elmaradástól tartaniuk. A rutin elülső és hátsó feltárás során elvégzett 360 fokos csontos fúzió arra is szolgál, hogy megvédjen a nem elmerevített gerinoszlop részlet további növekedéséből származó „crankshaft" jelenség (a nem fúzionált elülső/hátsó/oldalsó gerinc részek további növekedése által létrehozott további deformitás) kialakulásától, ezért a beavatkozás fiatalabb életkorban is kivihető. Természetesen a neurofibromatosis diagnózisát nem kell eltúlozni, ezért csak a diagnosztikus kritériumok között felsoroltak szerint megfelelő számú és méretű café-au-lait foltok fogadhatók csak el kórjelzőként a von Recklinghausen betegségben, amit természetesen egyéb kritériumok is kiegészíthetnek [15,29]. Azon 8 évnél fiatalabb gyermekek szoros követése kiemelendő, akiknél számos, diagnosztikus szintű CAL folt van jelen, de egyéb tünetek hiányoznak [37].

A non-dystrophiás görbületek hasonlóak az idiopathiás scoliosishoz. Crawford [28] ajánlásait figyelembe véve intézetünkben a következő kezelései elveket követjük: 20°-nál kisebb görbületek esetében megfigyelés, 20° és 35° között fűző kezelés, 35-45° között hátsó

instrumentációval kiegészített korrekciós fúzió, és 60° fölött pedig két lépéses műtét elülső feltárásból elvégzett csigolyatestek közti fúzióval, amit instrumentált korrekciós spondylodesis követ hátsó feltárásból. Nem lehet túlzottan hangsúlyozni a szoros posztoperatív utánkövetést, mivel a deformitások bizonyos hányada még dystrophiás jelek nélkül is progrediál, moduláción megy keresztül [33].

A gyors progresszió a dystrophiás görbületek minden típusára jellemző. Nagyon óvatos húzó kezelést alkalmazhatunk a műtétet megelőzően, ez megállíthatja és korrigálhatja a PRD-t anélkül, hogy neurológiai jelek alakulnak ki, megadva a sebészi korrekcióra a jó lehetőséget. A növekedés befejezését követően, ha a kyphosis nagysága nem haladja meg az 50°-ot, hátsó fúzió megkísérelhető önmagában, feltéve, ha a scoliosis nagysága 20° és 40° között van. Ha azonban a beteg fiatalabb, vagy a görbület nagyobb, elülső és hátsó fúziót is el kell végezni, különben a fúziós álízület, további görbületi progresszió és a „crankshaft" jelenség alakulhat ki [59,79]. Időnként az elülső és hátsó műtét kombinációja sem vezet szolid fúzióhoz, főleg azért, mert a csigolyatestek közti fúzió kiterjedtsége és nagysága elégtelen volt. A hátsó műtétnél a semleges csigolyák fúzióba vétele ajánlott. Még fontosabb azonban, hogy az első műtét során behelyezett corticospongiusos graftot megfelelően pozícionáljuk. Az elölről behelyezett csontgraft akkor tudja kifejteni az optimális hatását a PRD-ban elhelyezkedő csigolyákra, ha a gerinc deformitást létrehozó és fenntartó erőkre merőleges. Ezt a frontális síkban a görbület konkáv oldalát jelenti. Ennek megfelelően biomechanikai megfontolásokból csak a konkáv oldalra elhelyezett graft szolgálhat kielégítő támaszként [78,92].

Beteganyagunkban a fúziós defektusok alacsony előfordulási arányát magyarázhatjuk a megfelelően kivitelezett és az elveket megfelelően követő műtéti technikával és a rövid utánkövetési időszakkal. A trauma szerepét nem zárhatjuk ki teljesen, azonban úgy tűnik, hogy azon esetünkben, ahol álízület alakult ki, sokkal valószínűbb, hogy a csont dystrophia

következtében kialakult kyphosist nem hidalta át teljes mértékben az elülső műtét során behelyezett tibia graft. Mivel szolid és folytonos fúzió mellett is felléphet görbületi progresszió, ezért vannak szerzők, akik bizonyos időközönként felfrissítik és megerősítik a fúziós masszát [79].

Preoperatív kontrasztanyag felhasználásával készített CT és MRI vizsgálat szükséges minden esetben, hogy kizárjuk a neurofibromák, meningocelék, dura ectasiák jelenlétét az intra- és a paraspinális térben [27], mivel a korrekciós műtétek során fellépő paraplegia leggyakoribb oka a gerincvelőre kifejtett komprimáló hatás, amit az intraspinális térbe jutó, vagy ott elhelyezkedő térfoglalás okoz [30,63,73]. Mivel a neurofibromatisishoz nyaki gerinc deformitások is társulhatnak tünetek nélkül, a vizsgálati protokollban a diagnosztikus követelmények között szerepelnie kell kétirányú nyaki gerinc felvételnek [24]. Ez megakadályozhatja az intubációs narcosis esetleges végzetes szövődményeit. Minden betegünknek teljes gerinc MRI és kétirányú nyaki gerinc röntgen felvétel rendelkezésre állt.

Cotrel-Dubousset elveit követő instrumentáció és implantátumok nem csak az idiopathiás scoliosisok [55], hanem a neurofibromatosishoz társuló deformitások esetében is alkalmazhatók [53,78]. A neurofibromatosishoz társult dystrophiás görbületek sebészi kezelése 360 fokos fúziót jelent sok esetben, amit szinte kivétel nélkül elülső és hátulsó feltárásból kivitelezhetünk. A mechanikailag elégtelen, puhának imponáló csontállomány és a dystrophiás csigolyák megakadályozhatják az implantátumok korrekt behelyezését, azonban tapasztalunk szerint a több szegment fixációval elvégzett korrekció lehetséges és sikeres lehet [59]. A csont struktúrában és minőségben megfigyelt elváltozások, illetve a csontos fúzió mellett mások által megfigyelt progressziót úgy is értelmezhetjük, mint egy az alapbetegséghez társuló szisztémás csontelváltozás fennállását.

Következtetések: A dystrophiás görbületek kezelése mindig 360 fokos fúzióval történik, corticospongiosus autológ tibia graft felhasználásával, amit a frontális síkban mindig

a görbület konkáv oldalára kell helyezni. Ilyen módon a graft biomechanikai támasztó szerepet tölthet be. Azokban az esetekben, ahol a kezelési elvek komprosszium nélkül kivitelezhetők voltak, rövidtávon jó eredményeket értünk el, a jelentős görbületi korrekció megtartásával.

8. Csontdenzitás idiopathiás scoliosisban 50 eset kapcsán

8.1 Bevezetés

NF1 betegek körében megfigyelt görbületi jellemzők, az eddig bemutatott vizsgálati eredmények, a korábban tárgyalt idiopathiásként besorolt „forme fruste" NF1 görbületek figyelembevételével felmerült annak a lehetősége, hogy egyes fiatalkori strukrúrális gerincgörbületek egy körülhatárolható csoportjában szintén a csont ásványianyag-sűrűség csökkenése van jelen. Az idiopathiás scoliosis (IS) az élet első két évtizedében leggyakrabban előforduló gerinc deformitás, a gyermekek 1%-át érinti [80]. A deformitás etiológiája nem ismert, számos állatkísérletes modellt állítottak fel, azonban közülük egyik sem utánozta minden tekintetben az IS-ben megfigyelt morfológiai változásokat.

Már a 1980-as években elkezdték vizsgálni az IS populációban különböző technikákkal és különböző testrégiókban a csontdenzitást [23]. Csökkent csontdenzitásra, erre utaló panaszokra, esetleg a csontok fokozott fragilitására ekkor még nem álltak rendelkezésre adatok. Már a kezdeti eredmények sem voltak egyértelműek [46]. Normálisnak tekintett, azonos korú csoporthoz képest IS betegeknél Singh-féle femoralis trabecularis index csökkenését találták [11]. Progresszív scoliosisban egy eset kapcsán leírták juvenilis idiopathiás osteoporosis előfordulását [6]. Az alkaron végzett perifériás mérések nem igazolták a csontdenzitás csökkenését a normál populációhoz képest [74]. 22 IS lány femoralis és lumbalis kettős foton abszorpciometriás vizsgálata alapján a csökkent csontdenzitás tartós jelenségnek tűnt, a követési idő előrehaladásával (30,8 hónap) a denzitás elmaradás mértéke csökkenő tendenciát mutatott [22,86]. Az utánkövetéskor észlelt femoralis és lumbalis csontdenzitás növekedést nem okozhatták degeneratív elváltozások, hiszen a vizsgált csoportra nem jellemzőek degeneratív gerinc elváltozások (életkor 11-20 év között),

így a csontdenzitás mérsékelt növekedését nem az időközben kialakult osteophyták okozták [86]. 20-35 éves IS populációban igazolódott, hogy a felnőttkori csúcscsonttömegük jelentős elmaradást mutat a distalis alkar és a proximális combcsont régiókban normálisnak tekintett kontrollokhoz képest [87]. Felmerült annak a lehetősége, hogy a csont ezen minőségbeli eltérését a korábbi konzervatív kezelési modalitások, így a fűzőkezelés ill. a populációhoz képest mérsékeltebb fizikai aktivitás okozhatja. A fűzőkezelés indikációja hozzávetőlegesen a Cobb szerint 10°-35° közötti frontális görbületek esetén áll fenn. A fűzőkezelés azonban nem befolyásolja hátrányosan a lumbalis és femoralis csont ásványianyag-sűrűség mérés eredményeit [80]. Nyolcvanegy lány (12-14 éves) körében elvégzett femoralis és lumbalis DXA vizsgálat a proximális femur területén (Ward háromszög) találta a legkifejezettebb, 68%-os csontdenzitás csökkenést. A különböző régiókban elvégzett DXA mérések eredményei nem mutattak összefüggést sem a görbület elhelyezkedésével, sem a frontális görbületek nagyságával [17,19].

Vizsgálatunkban 50 korrekciós gerincműtéten átesett IS beteg preoperatív fizikális, radiológiai és DXA vizsgálata alapján kívántuk megállapítani a lumbalis gerinc és a proximális femur régióiban a csökkent csontdenzitás előfordulásának az arányát ill. csontdenzitás és a populációs jellemzők (életkor, magasság, súly) és a frontális/sagittális görbületi jellemzők összefüggését. Választ kívántunk kapni arra, hogy a NF1-től különböző fiatalkori strukturális gerinc deformitásokban is felfedezhető-e lényeges csontdenzitás csökkenés [49,57].

8.2 Anyag és módszer

Ötven IS beteg preoperatív kivizsgálását végeztük, akik között 41 nő, 9 férfi volt. A vizsgálat idején a betegek átlagos életkora 18 (14-38) év volt. A betegek átlagos magassága 1,65 (1,45-1,88) m, átlagos testsúlya 53,4 (33-85) kg volt. A testsúly és a testmagasság

adataiból számoltuk a testtömeg index (Body Mass Index, BMI) értékét, aminek átlaga 19,6 (14,9-29,4) kg/m^2. A vizsgálatokat közvetlenül a tervezett korrekciós gerincműtét előtt végeztük el, minden beteg csontérettséget tekintve Risser IV-V. kategóriába tartozott, illetve nemi érettséget tekintve Tanner 4.és 5. stádiumba soroltuk őket. A lányok legalább 12 hónappal voltak a menarche után. Azon betegek, akiknél az anamnézisben az endokrin szervek rendellenessége ill. amenorrhea szerepelt, kizárásra kerültek. Minden vizsgált egyén segédeszköz nélkül járóképes volt. A gerincgörbületeket hosszú, álló helyzetben készített frontális és sagittalis síkú röntgenfelvételen értékeltük. A frontális és sagittalis görbületeket Cobb szerint, a rotáció mértékét Pedriolle szerint mértük. A csont ásványianyag-sűrűség (BMD) mérését minden esetben azonos DXA készülékkel mértük (QDR 4500C, Hologic Inc., Waltham, USA) a lumbalis gerincen (lumbalis 1-4 csigolyák szintjében) és a proximális femuron. Mindkét régióban a teljes régióra jellemző értéket vettük figyelembe. A lumbalis gerinc tekintetében a DXA készülékhez tartozó standard értékek (normál adatbázis) szolgáltak kontrollként a korspecifikus Z-score megállapításához. A femoralis Z-score kiszámolásához csak a felnőttkorú, 20. évüket betöltött betegek esetén áll rendelkezésre gépi referencia érték, így a proximális femur korspecifikus érték nyolc betegnél került értékelésre, átlagéletkoruk 25,8 (20-38) év volt.

Az összefüggések leírására a lineáris/exponenciális regressziós analízisek szolgáltak (Microsoft Excel 2002; www.department.obg.cuhk.edu.hk), a szignifikancia szintje $p \leq 0.05$ volt.

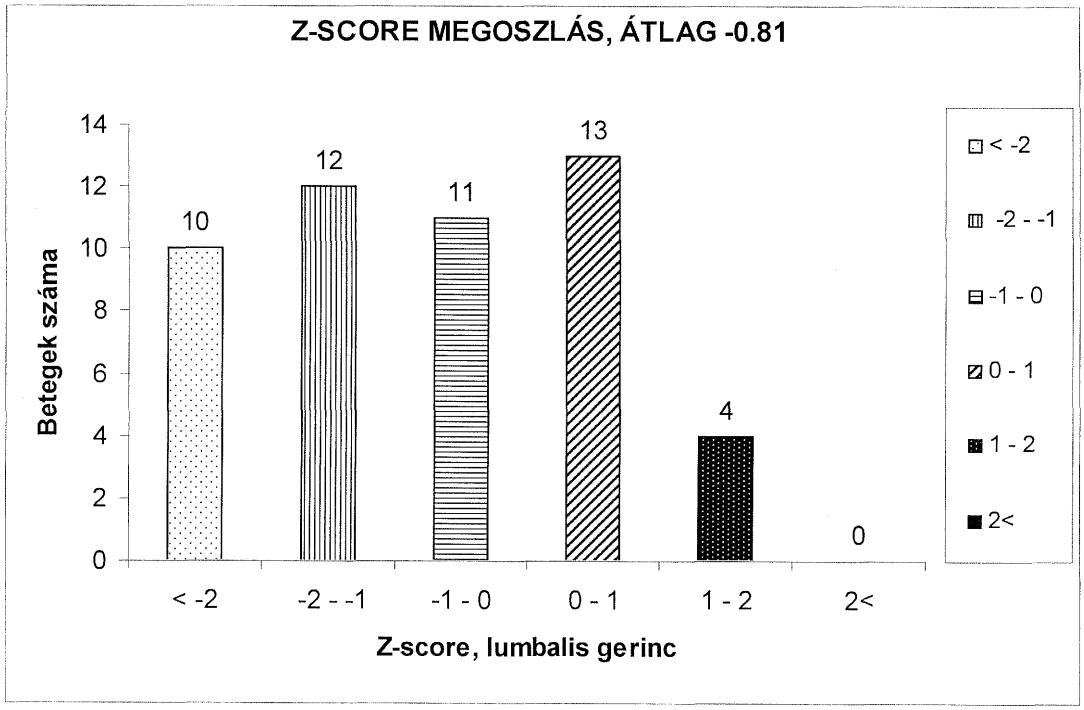
8.3 Eredmények

8.3.1 Görbületi jellemzők

Minden esetben mértük és az eredmények szempontjából figyelembe vettük a lumbalis és a thoracalis frontális síkú görbületeket, függetlenül attól, hogy struktúrális vagy másodlagos görbületi elemről volt szó, ill. függetlenül attól, hogy instrumentálásra kerültek ezek a görbületi szakaszok vagy nem. A thoracalis görbületek átlagos nagysága 58° (11°-118°) volt. A lumbalis görbületek nagysága 43° (14°-100°) volt. A thoracalis 4. és 12. csigolyák között mért átlagos kyphosis 23° (-32°- +54°), a lumbalis I. és V. csigolyák között mért lordosis 47° (18°-84°) volt. Egyezményesen a negatív előjellel jelölt értékek a háti szakaszon lordosist, az ágyéki szakaszon kyphosist jelentenek. A lumbalis gerincen a 10 legnagyobb görbület esetében mért rotáció átlaga 25° alatt volt, így az egész betegcsoportra nézve is elmondható, hogy az átlagos lumbalis rotáció mértéke nem haladta meg a 25°-ot.

8.3.2 Lumbalis csont ásványianyag-sűrűség

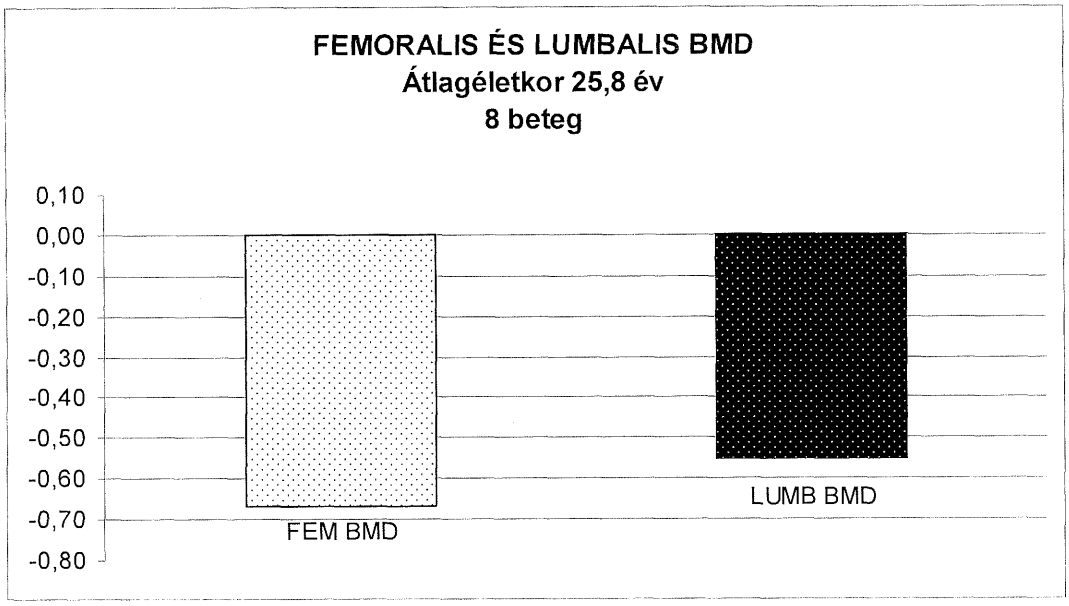
Az átlagos lumbalis Z-score -0,81 (-3,44 - +1,24) volt. Százalékosan kifejezve az átlagos Z-score 91 (61-114) % volt. A Z-score értéke 10 esetben volt kisebb mint -2, és 12 esetben pedig -1 és -2 közé esett. Az egész beteganyag viszonylatában 20%-ban találtunk jelentős (Z-score < -2), 44%-ban pedig mérsékeltebb (Z-score < -1) csont ásványianyag-sűrűség csökkenést a lumbalis gerincen (8.1. ábra).



8.1 ábra
Lumbalis gerinc BMD Z-score megoszlása beteanyagunkban. 22 esetben (44%) találtunk Z-score <-1 BMD csökenést.

8.3.3 Femoralis csont ásványianyag-sűrűség

A 20. életévét betöltő 8 betegnél az átlagos femoralis BMD Z-score értéke -0,67 (-1,43 - +0,23), százalékosan kifejezve 91,8 (82-103) % volt. Ugyanebben a betegcsoportban a lumbalis gerinc BMD Z-score értéke -0,55 (-2,1 - +1,19), százalékosan 94 (78-113) % volt (8.2 ábra).



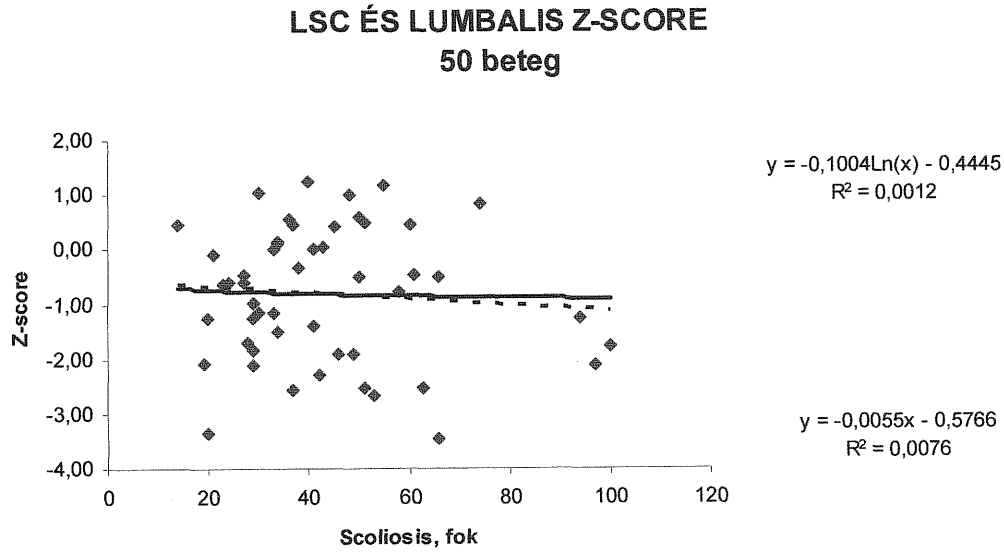
8.2. ábra
Proximális femur és lumbalis BMD Z-score értékek átlaga 8 felnőtt esetünkben. Egyik régióban sem találtunk lényegi BMD csökkenést.

A csoport görbületi jellemzői frontálisan 46,5° thoracalis, 35,8° lumbalis scoliosis, míg sagittalisan 28,3° thoracalis kyphosis és 41° lumbalis lordosis voltak. A frontális síkú görbületek mértéke kissé elmaradt az egész beteganyag átlagától. Statisztikai értékelést az esetszámok közötti különbség miatt nem végeztünk a csoport egésze (50 beteg) és a 20. életévét betöltött 8 vizsgált személy között.

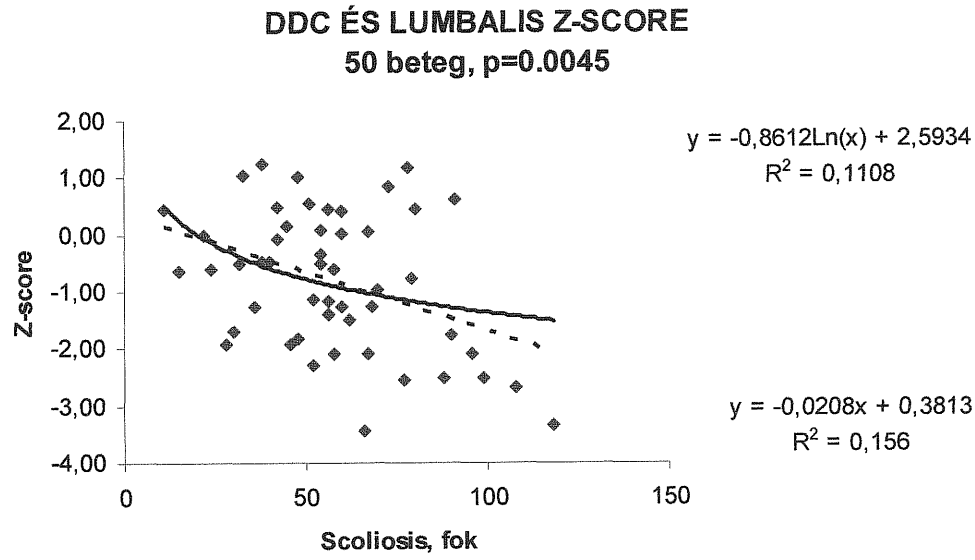
8.3.4 Korrelációs vizsgálatok

Korábbi vizsgálataink tapasztalatai alapján külön-külön összefüggéseket kerestünk az életkor, a testsúly, a testmagasság, a BMI valamint a frontális (thoracalis és lumbalis) görbületek és a lumbalis gerinc Z-score értékei között. Az összefüggéseket lineáris és logaritmikus korrelációval vizsgáltuk. Mind logaritmikus, mind lineáris regressziós analízissel $p \leq 0,05$ szignifikancia szint mellett fordított arányosságú szignifikáns kapcsolatot találtunk a frontális thoracalis görbületek és a lumbalis gerinc Z-score értékek között ($p=0,004$), lumbalis

görbület és a lumbalis DXA eredmények között összefüggés nem volt felfedezhető (8.3 és 8.4. ábra).

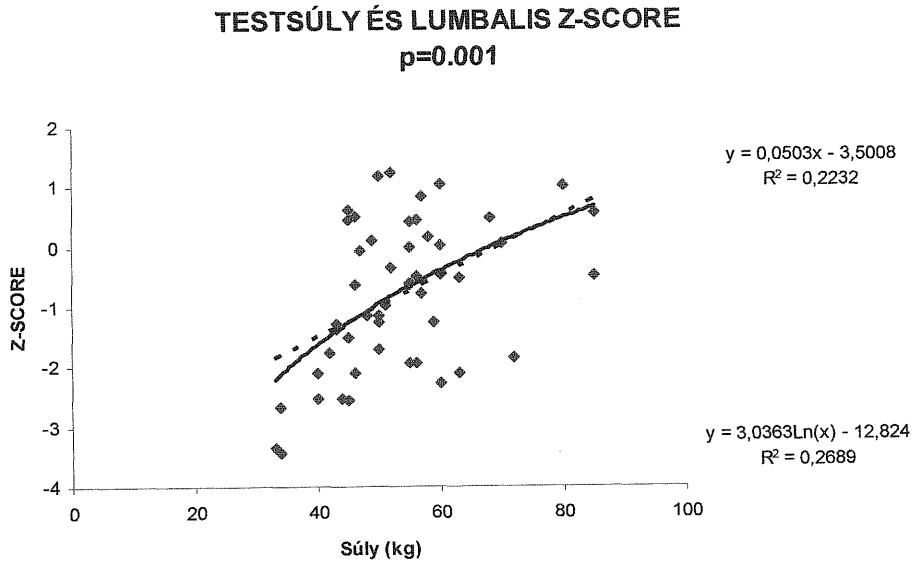


8.3 ábra
Lumbalis scoliosis (LSC) és a lumbalis BMD Z-score viszonya. A két változó között összefüggést nem találtunk, még tendenciában sem. Folyamatos vonal a logaritmikus, a szaggatott vonal a lineáris regressziós egyenest mutatja.

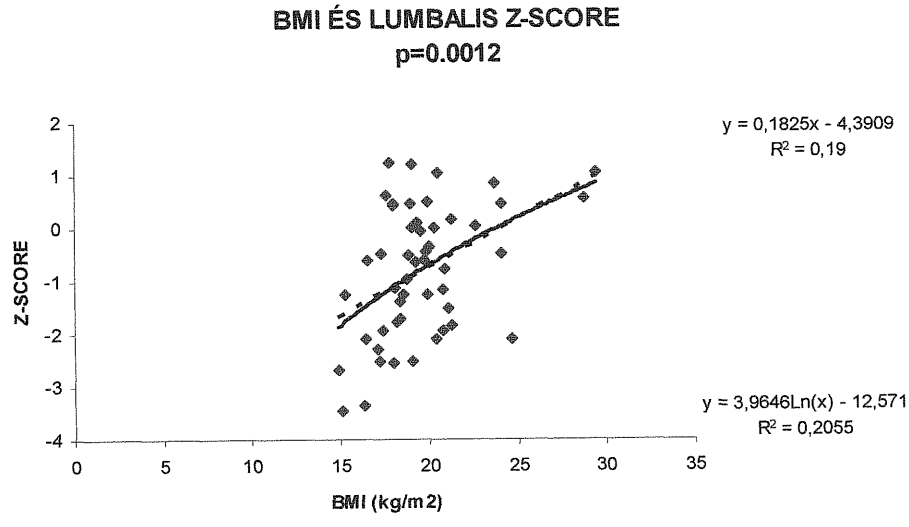


8.4 ábra
Háti scoliosis (DDC) és a lumbalis BMD Z-score viszonya. Az összefüggés szignifikáns, nagyobb görbületek esetén nagyobb a BMD csökkenés, tehát fordított arányosság áll fenn. Folyamatos vonal a logaritmikus, a szaggatott vonal a lineáris regressziós egyenest mutatja.

Ezzel ellentétben egyenes arányosságú szignifikáns kapcsolatot sikerült igazolnunk a testsúly (p=0,001) valamint a BMI (p=0,001) és a lumbalis gerinc Z-score értékei között (8.5, 8.6. ábrák).



8.5 ábra
Testsúly és a lumbalis BMD Z-score viszonya, mind a lineáris, mind a logaritmikus regresszió eredménye szignifikáns, a két változó között egyenes arányosság áll fenn. Folyamatos vonal a logaritmikus, a szaggatott vonal a lineáris regressziós egyenest mutatja.



8.6. ábra
BMI és a lumbalis BMD Z-score között egyenes arányosságot találtunk regressziós vizsgálattal, az összefüggés szignifikáns. Folyamatos vonal a logaritmikus, a szaggatott vonal a lineáris regressziós egyenest mutatja.

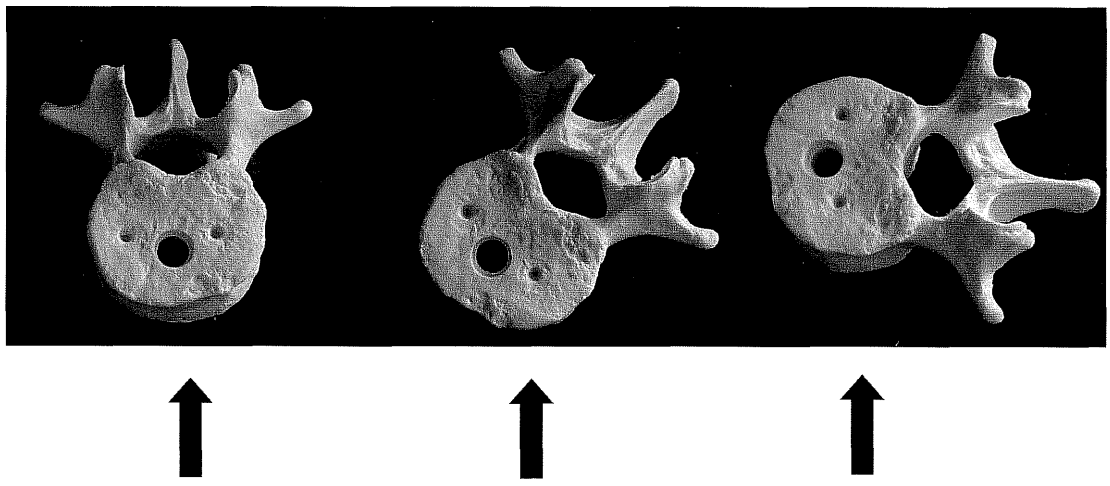
Megegyezően a neurofibromatosis-1-ben látottakkal, lumbalis BMD Z-score és a thoracalis scoliosis között negatív korrelációt találtunk (8.4 ábra).

8.4 Megbeszélés

Eredményeink alapján azt mondhatjuk, hogy IS-ben a csontnövekedés befejeződésének idejében (korátlag 18 év, lányoknál minimum 1 évvel a menarche után) a csoportátlagok tekintetében nem találtunk a kontroll populációra jellemző szórást (-1SD) meghaladó csont ásványianyag-sűrűség csökkenést sem a lumbalis gerincen, sem a proximális femuron. A vizsgált populáció közel felénél (44%) azonban mérsékelt, 20%-nál pedig jelentős, -2SD-nél nagyobb denzitás csökkenést tapasztaltunk a lumbalis gerincen. Más szerzőkhöz hasonlóan [16,17,20,22,86] saját betegeink között is jól körvonalazható egy jelentős számú, alacsony csontdenzitással jellemezhető „rizikó csoport". Feltételezésünk szerint betegeinkben a BMD csökkenés már fiatalabb életkorban is jelen volt, és jelentősebb is lehetett, melyet más szerzők megfigyelése is támogat [86]. Nagyobb arányú BMD csökkenést (68% ill. 50%) is leírtak már [17,86], azonban az életkori különbségek magyarázhatják az eltérést, hiszen ezekben a vizsgálatokban 12-14 éves lányokat észleltek. 20%-ban találták úgy, hogy -2SD-nél tartósan (3év<) nagyobb mértékű a BMD csökkenés IS betegek körében és ez befolyásolhatja a felnőttkori csúcs csonttömeg elérését is. Arányában ez a vizsgálat talált BMD csökkenés tekintetében hasonló értéket saját vizsgálatunkkal összevetve [16,20]. DXA mérésekkel szemben a perifériás kvalitatív komputertomográfiával (pQCT) történt mérések eredményei kevéssé egyértelműek. Az e tekintetben rendelkezésre álló hazai közlés [88] IS-ben felső végtagon végzett mérések alapján a BMD értékeket gyakran alacsonyabbaknak találta, de szignifikáns BMD csökkenést nem talált. Evvel

ellentétben alsó végtagokon végzett pQCT mérések alapján a BMD értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak IS-ben, mint a normál kontroll populációban [18].

Eredményeink helyes értelmezéséhez tárgyalni szükséges a csigolyarotáció és a frontális síkú BMD mérések közötti kapcsolatot. DXA vizsgálat során a készülék összegezve méri a corticalis és trabecularis csontállomány ásványianyag tartalmát, és a vizsgált csigolyák frontális két dimenzionális vetületét. A két érték hányadosa adja a BMD értéket, az egységnyi felületre jutó ásványianyag tartalmat. Tekintve, hogy a csigolyák jelentősebb részben trabecularis állományból állnak, a DXA vizsgálat főleg a trabecularis állományról ad felvilágosítást. A csigolyák rotációja során 50°-os rotációig a csigolyák frontális vetülete növekszik, majd csökken [40], ugyanakkor a corticalisban gazdag elemek vetülése is változik. A mért csont ásványianyag tartalom is változik, bár 60°-os rotációig viszonylag állandó értékű és csak 60°-nál nagyobb rotáció után kezd csökkenni [40]. A csigolyák frontális vetületének és a corticalisban gazdag elemek vetülésének változásából számolt a csont ásványianyag-sűrűség (BMD) a rotációval fordított arányban változik, a csökkenés mértéke 60°-nál már közel 20% (8.7 ábra).



8.7 ábra
Csigolyarotáció és DXA
Szemléletesen kívántuk bemutatni a csigolyarotáció hatását a DXA vizsgálatra. Nyíllal jelöltük a DXA sugárirányát.

Mások szerint a csigolyák 0° és 20° közötti axiális rotációjának elhanyagolható hatása van a BMD értékére [80]. A fentiek alapján bármely csigolyarotációval járó lumbalis deformitás mellett végzett DXA vizsgálat során nyert BMD értékekről csak akkor állítható, hogy elhanyagolható a csigolya rotáció BMD csökkenésben játszott szerepe, ha kis átlagos lumbalis rotációs érték mellett jelentős lumbalis BMD Z-score csökkenést kapunk. Anyagunkban a csigolyarotáció átlaga biztosan 25° alatt volt, hisz a 10 legnagyobb lumbalis görbület legnagyobb rotációjú csigolyáin mért rotáció átlaga is 25° alatt volt. A BMD mérés 4 lumbalis csigolya átlaga alapján történt, ahol 3 csigolya rotációja kisebb, mint a leginkább elrotált lumbalis csigolyáé, és a kisebb frontális síkú görbületek kisebb csigolya rotációval járnak. A fenti gondolatmenet alapján, mivel a lumbalis gerincen mért BMD csökkenés átlaga anyagunkban csak 9% volt, nem zárható ki egyértelműen a csigolyarotáció szerepe a BMD csökkenésben.

Összhangban a NF1 esetében megfigyeltekkel, a thoracalis scoliosis nagysága, fordított arányú összefüggést mutatott a lumbalis BMD eredményekkel. Ez némileg ellentmond a korábbi megfigyelésekkel [16,20,80], ahol IS-ben nem találtak korrelációt a görbületi jellemzők és a BMD között, de eredményeinkkel összhangban álló közlés is található [87]. Az a felismerés, hogy a háti scoliosis annál nagyobb, minél nagyobb a BMD csökkenés, felveti azt a lehetőséget, hogy BMD csökkenésnek szerepe lehet a görbületek kialakulásában, legalábbis az IS esetek egy részében.

Az életkor és a lumbalis Z-score között nem találtunk összefüggést, tehát nem igaz az a feltételezés, hogy azon estekben kaptunk csökkent lumbalis Z-score-t (rizikó csoport), akik fiatalabbak voltak. A testsúly és a BMI valamint a lumbalis BMD között azonban találtunk összefüggést, pozitív korrelációt. Ez egybecseng azzal a megállapítással, hogy 18 éves kor alatt a testtömeg az életkorral együtt 83%-ban felel a BMD mérések varianciájáért [86]. A kapott összefüggés nem meglepő, mivel 29/50 betegünk a vizsgálat idején még nem töltötte

be a 18. életévét. Fentiek tükrében nem zárható ki az az eshetőség, hogy kifejezett BMD csökkenéssel járó IS alcsoportban azonos nemi érettség mellett a betegek testi fejlettségükben elmaradottabbak, mint korosztályuk.

Következtetés: IS-ben az axiális csontváz csont ásványianyag-sűrűség mérése alapján az irodalomban közöltekkel közel hasonló arányban észleltünk BMD csökkenést. Tekintettel a vizsgált betegek életkorára, valószínűleg azok a deformált gerincű fiatalok, akiknél kifejezett BMD csökkenést észleltünk, már nem érik el a fiatal felnőttkorban a populációra jellemző BMD értéket és a felnőttkorra jellemző csont csúcstömeget. Ez fontos a későbbi esetleges osteoporosis kialakulásának megakadályozásában. A veszélyeztetett populációban felmerül a diétás, életmódbeni, fizioterápiás és gyógyszeres prevenció szükségessége is.

Megállapításaink felsorolása:

1. Jelen fejezetben ismertetett vizsgálat ismereteink szerint az első hazai tanulmány, ami IS-ban DXA-val végzett csontdenzitás mérésről számol be.
2. IS betegek 20%-ban jelentős, -2SD-nél nagyobb csontdenzitás csökkenést észleltünk a lumbalis gerincen (rizikó csoport).
3. Az IS egy részében a csökkent csontdenzitást előidéző állapot a pathomechanika egyik eleme lehet, a thoracalis scoliosis és a lumbalis gerinc csontdenzitás közötti összefüggés sugallja ezt az elképzelést.
4. Lumbalis gerinc és proximalis combcsont régiókban IS-ben általános csondenzitás csökkenést nem találtunk.

9. Eredmények összefoglalása, következtetések

Összefoglalás

A dolgozat egy autoszómális domináns módon öröklődő megbetegedés, a neurofibromatosis-1 gerincoszlopot érintő vonatkozásival foglalkozik. A betegség leggyakoribb mozgásszervrendszeri megnyilvánulása a gerinc deformitás. Ezen túlnyomórészt scoliosisok, kyphoscoliosisok alkotta deformitások jellegzetességeikben, így mintázatukban és progressziós hajlamukban jelentősen különböznek a leggyakrabban előforduló, konzervatív/műtéti kezelést szükségessé tevő idiopathiás scoliosisok csoportjától.

A dolgozat kiinduló pontja egy klinikai intraoperatív megfigyelés, amely szerint a neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc deformitások műtétei során a deformitást alkotó csigolyák csontállománya „puhább", mechanikailag elégtelen, a korrekciós erőket közvetítő fém implantátumoknak kevésbé ellenálló (kapocskiszakadás, csigolyaívek törése). A jelenség jellemzése, leírása és a neurofibromatosis-1-hez kapcsolódó gerinc deformitásokhoz fűződő viszonya nem volt tisztázott az irodalmi adatok elemzése tükrében.

Jelölt a fentiekből kiindulva a következő célokat tűzte ki:

A. Hogyan írható le, jellemezhető a csigolyák mechanikai elégtelensége, a csontminőség makroszkópos elváltozása?
B. A csigolyák csontállományának mikroszkópos elemzése során felismerhető-e az alapbetegségre jellemző infiltráció ill. kontrollcsoporthoz viszonyítva felfedezhető-e a csontjellemzők mennyiségi változása?
C. A neurofibromatosis-1 hez társuló gerinc deformitások hátterében található-e valamilyen speciális genetikai háttér?

D. Neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc deformitások kezelésében alkalmazott módszereink eredményesnek tekinthetők-e saját beteganyagunk elemzése és jellemzése tükrében?

E. Felfedezhetők-e egyéb struktúrális gerinc görbületek, így idiopathiás scoliosis esetében, a vizsgált beteganyag egészében vagy csak egy részében olyan eltérések, csontvázrendszeri jellemzők, amik a neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc deformitásra leírásra kerültek?

Ad A. Szerző és munkacsoportja 12 neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc deformitás miatt műtétre kerülő egyén esetében preoperatív jelleggel a csont metabolizmus feltérképezésére laborkémiai vizsgálatokat végzett a lumbalis gerinc csontdenzitometriai vizsgálata mellett. Jellemezte a beteganyag görbületi jellemzőit. Az ágyéki gerinc területén a csont ásványianyag-sűrűség szignifikáns csökkenését találta, az átlagos Z-score -2,5 volt. Emellett a thoracalis frontális görbületek és a lumbalis gerinc csontdenzitás értékei között fordított arányosságot fedeztek fel, bár az összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak, de az alacsony betegszám tükrében ez nem meglepő. A laborkémiai eredmények tekintetében eltérést nem találtak. Eredményeket elemezve felmerül, hogy a csont-ásványianyag sűrűség csökkenés megléte mellett súlyosabb görbület kialakulása, lényegesebb görbületi progresszió jósolható.

Ad B. Szerző az intraoperatíve eltávolított csigolya hátsó elemek hisztomorfometriai jellemzését végezte el. Neurofibromatosus infiltrációt a csontban nem talált. Két csoportot hasonlított össze: neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc deformitásokból származó mintákat vetett össze normális csontdenzitással jellemzett, idiopathiás

scoliosis és spondylolisthesis miatt műtétre kerülő betegek csontmintáival. A csontgerendák átlagos vastagságát és a csontgerendák relatív telületi arányát vizsgálta 4-4 betegen. Neurofibromatosus infiltrációt egyik mintában sem talált. A vizsgált paraméterek között mindkét esetben szignifikáns különbséget talált, a csontgerendák átlagos vastagsága a neurofibromatosis-1 csoportban kisebb volt és a relatív csontfelület tekintetében is hasonló változásra utaltak az eredmények. Megállapították, hogy a „puhább csont" hátterében szövettani mennyiségi változások találhatók és bizonyos irodalmi közlésekkel összhangban hasonló változásokat ismertek fel osteoporosis esetében is.

Ad C. A normál neurofibromatosis-1 gén és az általa kódolt fehérje azonosítása már megtörtént. A neurofibromatosis-1 esetek fele mutációs eredetű. Annak oka azonban közelről sem tisztázott, hogy bizonyos esetekben jelentős, invalidáló gerinc deformitások állnak fenn, míg más esetekben, akár egy családon belül is, mozgásszervi manifesztációk nincsenek. Felmerült, hogy a neurofibromatosis-1 gén expresszióját a genotípus más módosító locusai befolyásolják. Mivel korábbi vizsgálatokban a szerző neurofibromatosis-1-ben csökkent csontdenzitást talált, ezért a szintén csökkent csontdenzitással jellemezhető osteoporosis kialakulásában szereppel bíró gének jelentőségének vizsgálata merült fel. Három gén, a D-vitamin receptor gén (VDR), a prokollagén α1[1] gén (COL1A1) és az ösztrogén receptor gén (ESR) bizonyos polimorfizmusainak vizsgálatát végezte jelölt 3 külön betegcsoportban: normális csontdenzitású idiopáthiás scoliosis csoportban, normális csontdenzitású nem deformált gerincű neurofibromatosis-1 csoportban és a csökkent csontdenzitású neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc görbületek csoportjában. Összesen 63 egyén vizsgálata történt. A különböző VDR és ESR polimorfizmusok valamint a fenotípus

között nem találtak összefüggést, COL1A1 gén esetében viszont a két neurofibromatosis-1 csoport között lényegi különbséget találtak: a Cc formával szemben a deformitás nélküli csoportban a homozigóta CC forma dominanciája volt megfigyelhető (háromszoros előfordulás), bár a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Szerző szerint az eredmények tükrében felmerül a COL1A1 gén CC genotípusának protektív szerepe a neurofibromatosis-1-hez társuló görbületek kialakulásával szemben.

Ad D. Szerző beszámol a PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinika 12 neurofibromatosis-1-hez társult gerinc deformitás miatt operált betegéről. Az átlagos utánkövetési idő 4,4 év volt. Túlnyomórészt (11/12) dystrophiás görbületek műtéti eredményeit taglalja. Részletesen ismterteti szerző az intézetében alkalmazott műtéti indikációs sémát és az alkalmazott műtéti technikát. Azokban az esetekben, ahol a műtéti kezelés minden lépését sikerült megvalósítani, ott utánkövetéskor lényegi korrekcióveszteséget nem észlelt. 1 esetben neurológiai szövődmény alakult ki, ami utánkövetés időpontjára teljesen visszafejlődött. Két esetben nem került sor instrumentárium behelyezésére, így lényegi korrekcióra. 1 esetben implantátum törés miatt ismételt műtétre volt szükség, valószínűleg fúziós defektussal, álízülettel összefüggésben. A műtéti kezelés két alapköve a korai diagnózis és a dystrophiás/non-dystrophiás görbületek megkülönböztetése. Dystrophiás görbületek esetében elengedhetetlennek tartja a megfelelően behelyezett autológ corticospongiosus graft felhasználásával elvégzett körkörös fúziót.

Ad E. 50 idiopathiás scoliosis miatt gondozott beteg csontdenzitás vizsgálatára került sor, a lumbalis gerinc és a proximális femur régióban. A lumbalis gerincen a beteganyag

egészét tekintve 1SD-t nem meghaladó csont-ásványianyag csökkenést talált a szerző, de párhuzamosan az egészséges populációhoz képest sokkal jelentősebb arányban talált olyan betegeket, ahol a Z-score a -1 és -2 értékeket meghaladta, 44 és 20%-ban. A neurofibromatosis-1-ben észlelt tendenciához hasonlóan szignifikáns fordított korrelációt talált a frontális thoracalis görbület és a lumbalis Z-score között. Részletesen kitér a csigolyarotációnak a csontdenzitás méréseket befolyásoló hatására. Tekintettel arra, hogy a neurofibromatosis-1-ben megfigyeltekhez hasonló változásokra talált, felveti annak a lehetőségét, hogy a csontdenzitás csökkenése a pathomechanika egyik tényezője lehet a fiatalkori sktruktúrális gerinc deformitások egy részének kialakulásában. Szükségesnek tartja a kifejezett csontdenzitás csökkenéssel jellemzett un. rizikó csoport követését.

Eredmények összefoglalása

- ad A. 12 vizsgált NF1 beteg esetében az átlagos eltérés kétszeresét meghaladó csontdenzitás csökkenés mutatkozott az ágyéki gerincen az elvégzett mérések alapján az azonos korú populációhoz viszonyítva.

- ad A. Fordított arányosság adódott a scoliosisok súlyossága és a lumbalis gerinc Z-score értékei között.

- ad A. A laboratóriumi mérések során nem volt számottevő eltérést. A biokémiai paraméterek nem támasztják alá a hyperparathyreosis, renalis eredet, vagy egyéb, a csont-anyagcsere zavarával társuló kórkép jelenlétét, és leleteink szerint a kalcium-anyagcsere rutinszerűen vizsgálható paraméterei nem segítenek a kezelés ill. a műtétek tervezésében és kivitelezésében.

- ad B. NF1-ben a megváltozott csontminőség a trabeculáris állomány szövettani vizsgálata során mérhető paraméterekkel jellemezhető. A csökkent lumbalis gerinc csontdenzitás mellett a csigolyákból származó csontgerendák keskenyebbek voltak és a csontgerendák relatív felülete alapján a trabeculáris állomány is megkevesbedett.

- ad C. Az osteoporosisban szerepet játszó gének polimorfizmusának vizsgálata alapján felmerült a prokollagén α1[1] gén CC genotípusa megnövekedett prevalenciájának protektív szerepe a NF1-hez társuló gerinc deformitások kialakulásában.

- ad D. Az eredményes kezelés feltétele a korai diagnózis, amit megfelelően megválasztott sebészi beavatkozás követ. A dystrophiás és a non-dystrophiás görbületek elkülönítése az alkalmazandó műtéti megközelítés szempontjából döntő.

- ad D. A dystrophiás NF1 görbületek kezelése mindig 360 fokos fúzióval történik, corticospongiosus autológ tibia graft felhasználásával, amit a frontális síkban mindig a görbület konkáv oldalára kell helyezni. Ekképp a graft biomechanikai támasztó szerepet tölthet be.

- ad E. IS betegek 20%-ban jelentős, a szórás (SD) kétszeresét meghaladó csontdenzitás csökkenést észleltünk a lumbalis gerincen (rizikó csoport). A thoracalis scoliosis és a lumbalis gerinc csontdenzitás közötti összefüggés azt az elképzelést sugallja, hogy az IS egy részében, ill. általában a fiatalkori strukturális

gerinc deformitások egy csoportjában (NF1+IS), a csökkent csontdenzitást előidéző állapot a pathomechanika egyik eleme lehet.

A neurofibromatosis-1-ben felismert csontminőségbeli változások oka, genetikai háttere, a neurofibromatosis-1 génhez való viszonya még nem tisztázott. Nagy valószínűséggel szerepe van a gerinc deformitás kialakulásában, egyéb tényezők mellett. A csökkent csontdenzitás általános jelenség a fiatalkori strukturális gerinc görbületek egy részében. A neurofibromatosis-1-hez társuló görbületek műtétei speciális ismeretet tesznek szükségessé, korai körkörös műtétek alkalmazandók s az általános csontállománybeli eltérések miatt csak a helyes műtéti technikával elvégzett beavatkozás utáni szoros utánkövetés lehet a sikeres kilinkai eredmények kulcsa.

Bár napjainkban ismert a monogenetikusan öröklődő NF1 kialakulásáért felelős gén és az általa kódolt, a sejtek differenciálódásában, proliferációjában szerepet játszó fehérje, a neurofibromin, ezek az ismeretek alpjaiban még nem változtatták meg az NF1-hez társuló gerinc deformitások kezelését, prognózisát. Eredményeink klinikai kivizsgálási sémában is megvalósultak, amennyiben a lumbalis gerinc csontdenzitás jelentős csökkenése dystrophiás görbület kialakulásának, a meglévő gerinc deformitás progressziójának veszélyére hívja fel a figyelmet. Nagyobb NF1 beteganyagon történő további vizsgálatok feltétlenül szükségesek, ami felveti egy magyarországi neurofibromatosis multidisciplináris centrum létrehozásának szükségességét, csatlakozva ezzel a neurofibromatosis centrumok nemzetközi hálózatához.

10. Melléklet

4.2 táblázat: A legfontosabb vér-biokémiai eredmények

BETEG	SZERUM																
	PTH	TSH	T3	T4	pH	Htc	Ca	P	Mg	Na	ALP	SP	GPT	CREAT	U	PROT	CHOL
M.N.	60	1,43	1,85	134	7,41	0,43	2,39	2,16	0,84	134	623	18,3	21	60	207	73,7	3,35
D.M.	60	1,00	1,87	83	7,36	0,35	2,48	2,05	1,05	137	690	22,5	19	60	252	76,0	5,52
G.N.	9	1,65	2,05	107	7,37	0,41	2,36	2,70	0,74	140	509	28,4	15	60	359	75,9	4,01
P.I.	10	1,09	3,06	146	7,39	0,39	2,23	1,47	1,07	132	134	4,0	10	75	137	76,2	6,14
Cs.I.	30	1,73	1,87	106	7,39	0,49	2,29	1,47	0,87	137	293	7,5	18	60	234	79,5	3,04
K.L.	30	3,81	1,64	105	7,37	0,42	2,13	2,07	0,75	144	216	5,0	12	84	339	78,8	3,21
K.N.	80	2,40	2,33	123	7,40	0,38	2,26	2,12	1,00	142	148	3,3	10	65	268	79,9	4,89
N.E.	150	1,49	2,40	150	7,44	0,41	2,43	1,42	0,84	135	137	20,6	11	60	134	75,7	6,83
Sz.G.	130	1,63	2,05	113	7,42	0,40	2,40	2,37	0,83	138	540	13,8	15	70	162	71,1	4,32
Cs.B.	40	2,97	1,71	106	7,36	0,43	2,39	1,62	0,83	129	372	9,9	13	70	150	72,8	4,59
K.G.	9	1,33	2,52	86	7,36	0,39	2,51	1,82	0,71	139	583	9,2	13	70	226	65,2	4,25
C.T.	10	1,13	1,85	132	7,34	0,40	2,50	1,78	0,77	144	201	5,1	14	78	112	74,1	5,01
ÁTLAG	**52**	**1,81**	**2,10**	**115,92**	**7,38**	**0,41**	**2,36**	**1,92**	**0,86**	**137,6**	**370,50**	**12,3**	**14**	**68**	**215**	**74,9**	**4,60**
SD	**37**	**0,63**	**0,32**	**17,57**	**0,02**	**0,02**	**0,09**	**0,32**	**0,09**	**3,58**	**182,33**	**7,0**	**3**	**7**	**65**	**2,9**	**0,90**
NORMÁL	**11-64**	**0,5-4,6**	**0,9-2,67**	**58-154**	**7,35-7,45**	**0,377-0,5**	**2,2-2,6**	**1,2-1,8**	**0,70-1**	**136-146**	**100-350**	**3,0-16**	**<50**	**60-120**	**180-350**	**60-80**	**4-6,5**
DIMENZIÓ	pg/ml	mU/l	nmol/l	nmol/l			mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	U/l	U/l	U/l	micromol/l	micromol/l	g/l	mmol/l
SD = szórás, egyéb rövidítések tekintetében l. a szövegben																	

4.3 táblázat. Vizelet-vizsgálat eredményei

BETEG	VIZELET												
	uCa	uP	uMg	uNa	uCREAT	uURATE	pH	GAG	AA	Ca/CREAT	U/CREAT	Ca/Mg	TRP
M.N.	6,16	40,5	5,6	218,8	10	3,56	5,85	2,8	norm	0,62	0,36	1,1	88,75
D.M.	0,48	65,8	8,4	168	10,2	4,76	5,1	7,6	norm	0,05	0,47	0,06	81,12
G.N.	3,66	55,6	7,2	173,6	9,1	3,29	4,4	6,5	norm	0,4	0,36	0,51	86,42
P.I.	4,65	15,6	3,16	256,1	4,5	1,64	6,35	1,8	norm	1,03	0,36	1,47	82,31
Cs.I.	3,61	45,9	4,52	145,3	7,5	2,66	6	1,8	norm	0,48	0,35	0,8	75,02
K.L.	2,62	56,1	4,28	229	10,6	4,72	5,8	2,5	norm	0,25	0,45	0,61	78,52
K.N.	2,01	37,5	5,04	242	10	5,18	6	4,6	norm	0,2	0,52	0,4	88,5
N.E.	2,86	24,2	4,56	204	15,5	3,25	6	9,1	norm	0,18	0,21	0,63	93,4
Sz.G.	1,63	81,5	18,4	224,6	15,5	5,53	6,1	2,1	norm	0,11	0,36	0,09	84,47
Cs.B.	2,61	34,7	14,72	381,5	15,5	3,18	6,1	3,7	norm	0,17	0,21	0,18	90,33
K.G.	3,4	1,8	3,4	239,7	4,6	1,57	6,15	2,1	norm	0,74	0,34	1	98,5
C.T.	2,62	8,1	1,06	239	11,1	6,19	6	2,7	norm	0,24	0,56	2,47	96,8
ÁTLAG	**3,03**	**38,94**	**6,70**	**226,80**	**10,34**	**3,79**	**5,82**	**3,94**		**0,37**	**0,38**	**0,78**	**87,01**
SD	**1,06**	**18,63**	**3,66**	**37,75**	**2,75**	**1,23**	**0,36**	**2,01**		**0,23**	**0,08**	**0,49**	**5,70**
NORMÁL	**1,25-5**	**16-48**	**3,3-4,9**	**120-220**	**7,0-18**	**0,5-6**	**4,5-8**			**<0,7**	**<0,6**	**<1**	**>85**
DIMENZIÓ	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l		mg/mmol					

SD =átlagtól való átlagos eltérés; **norm** = normál; további rövidítések tekintetében l. a szöveg

11. Köszönetnyilvánítás

Értekezésem egy aktív nemzetközi kitekintéssel rendelkező, inspiráló légkörű klinika falain belül született, aminek létrejöttében Bellyei Árpád professzor szerepét nem lehet eléggé hangsúlyozni. Köszönöm neki, hogy a pécsi Ortopédiai Klinika munkatársává, csapata tagjává választott, ismeretlenül bizalmat szavazva nekem. Szellemi formáló, szuggesztív motiváló, szervező ereje, a jövőbe, az egészségügy és a kutatómunka jövőjébe vetett töretlen hite mindennapi munkánk, munkám alapját képezte és képezi. Köszönöm Kránicz János professzornak, hogy bizalmával, tanácsaival mindig segítette a munkámat, fejlődésemet. Megtanított, hogy mind a klinikumban, mind a tudományos munkám során észrevegyem az egészben a lényeget, s azt, hogy ha bajban vagy, akkor nyúlj vissza az alapokhoz és indulj el újra. Példáján tanultam meg, hogy a betegség mögött mindig ott az ember, akinek az orvosba vetett bizalma a gyógyítás és a gyógyulás kulcsa. Köszönöm Illés Tamás professzornak, hogy munkacsoportjába fogadott, belém oltotta a frankofiliát, ötleteivel, útmutatásával indított és támogatott klinikai és tudományos pályámon. Soha nem szünt meg biztatni, motiválni. Megmutatta és tanított a gerincgyógyászat alapvetéseire és szépségére. Hathatós közreműködése tette lehetővé, hogy orvosként több évet tevékenykedjek francia nyelvterületen. Sokat köszönhetek Barthó Loránd professzornak, aki tudományos diákkörösként fogadott maga mellé, megmutatta az alapkutatás fontosságát. Megerősítette bennem a természet szépségének szeretetét, s azt, hogy orvosként is meg kell próbálni sokoldalúnak lenni.

Értekezésem elkészítése egyetemünk társintézményei közreműködésével valósulhatott meg, köszönöm dr. Kosztolányi György professzor, dr. Morava Éva, dr. Schmidt Erzsébet, dr. Kereskai László egyetemi adjunktusok közreműködését és támogatását. Köszönöm az Ortopédiai Klinika minden munkatársának, orvoskollegáim, nővérek, műtősnők,

műtőssegédek, asszisztensnők, titkárnők, adminisztrátorok támogatását, különös tekintettel, Tölgyesiné Szabó Ágnes részvételét és hozzájárulását.

Pálfy Aladár és Cserháti Géza főorvosok, családom orvostagjai minden tapasztalatukkal támogattak, próbáltak eligazítani. Családom mindig megpróbálta számomra a legnyugodtabb, legideálisabb körülményeket biztosítani, ami talán sokaknak nem adatott meg. Nővérem megértő kollegaként, jó testvérként állandóan rendelkezésemre állt. Köszönöm édesanyám meg nem szűnő szeretetét, féltő gondoskodását. Köszönöm édesapámnak, hogy jó apám volt, hálás vagyok gyakorlatias és józan útmutatásaiért.

S végezetül, de nem utoljára, szeretném kifejezni tiszteletemet és hálámat szerető feleségemnek, aki két gyermekkel ajándékozott meg, s mindig mellettem állt, megértéssel vállalt minden nehézséget, többlet terhet, ami munkám, elfoglaltságom miatt reá hárult.

12. Szerző közleményei

Az értekezés alapját képező közlemények

1. Illés T., **Halmai V.**, de Jonge T.: A neurofibromatózis és társuló gerincdeformitások. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2000.43:185-193.
2. Illés T., **Halmai V.**, Magdics M.: Letter to the Editor. Spine 2000.25:273.
3. Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Súlyos lumbalis gerinc deformitás Marfan szindrómához társultan. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2001.44:135-140.
4. Illés T., **Halmai V.**, de Jonge T., Dubousset J.: Decreased Bone Mineral Density in Neurofibromatosis-1 Patients with Spinal Deformities. Osteoporosis International 2001.12:823-82. **[3.529]**
5. **Halmai V.**, Szász K., Morava É., Illés T.: Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerinc deformitások kialakulásában. Orvosi Hetilap 2001.142:2893-97.
6. Illés T., **Halmai V.**: Decreased Bone Mineral Density in Progressive Rotatory Dislocation (Letter). Spine 2001.26:1403-1404.
7. **Halmai V.**, Domán I., de Jonge T., Illés T.: Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. Report of 12 cases. J Neurosurg 2002.97:310-6. **[2.626]**
8. **Halmai V.**, Schmidt E., Domán I., Illés T.: Csontdenzitás idiopathiás scoliosisban 50 eset kapcsán. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (közlésre elfogadva)

Egyéb közlemények

1. **Halmai V.**, Lofti Tabrizi A., Horváth Ö.P., Barthó L.: Pharmacological analysis of nerves supplying the oesophagus. Acta Physiologica Hungarica 1996.84:291-292.
2. Than P., Kránicz J., **Halmai V.**: Térdízületi totál endoprotézis beültetést követõ infekció kezelése antibiotikum tartalmú cement spacer után végzett reimplantációval. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet, 1998.41:273-277.
3. Bellyei Á., Than P., **Halmai V.**: Térdízületi totál condyler arthroplastica eredményei klinikánkon. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet, 1998.41:319-326.

4. Barthó L., Lénárd L., Patacchini R., **Halmai V.**, Wilhelm M., Holzer P., Maggi C.A.: Tachykinin receptors are involved in the "local efferent" motor response to capsaicin in the guinea-pig small intestine and oesophagus. Neuroscience 1999.90:221-228. **[3.924]**
5. Lénárd L. Jr, **Halmai V.**, Barthó L.: Morphine contracts the guinea-pig ileal circular muscle by interfering with a nitric oxide-mediated tonic inhibition. Digestion 1999.60:562-566. **[1.442]**
6. **Halmai V.**: A Belga Királyi Ortopéd Társaság 2000. évi kongresszusa, Namur (Belgium). Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2000.43:309-310.
7. Than P., **Halmai V.**, Shaikh S., Kránicz J., Bellyei Á.: Long term results of derotational femoral varus osteotomy in Legg-Calvé-Perthes disease. Orthopedics 2003.26:487-491. **[0.472]**
8. **Halmai V.**, Kereskai L., Szász K., Szabó I., Forthomme J.P., Than P.: Keresztszalagok állapotának jelentősége teljes condylaris térdprotetikában. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (közlésre benyújtva)

Konferenciakivonatok

1. Barthó L., Lefebvre, R.A., **Halmai V.**, Kóczán Gy.: Nitric oxide mediates a non-cholinergic contractile response to electrical stimulation in the rat ileum in vitro. Abstract: Endothelium 1993.58(Suppl 1).
2. Barthó L., **Halmai V.**: Transmission from capsaicin-sensitive afferents to myenteric neurons in the small intestine. Abstract: Neurobiology 1996.4(1-2):130.
3. Lénárd L. Jr., **Halmai V.**, Barthó L.: Morphine contracts the guinea-pig ileal circular muscle by interfering with an NO-mediated tonic inhibition. Abstract: Fundam. Clin.Pharmacol. 1999.13(Suppl. I):207.
4. Domán I., Illés T., **Halmai V.**: Subluxation of a lumbar vertebra in Marfan's syndrome. Abstract: Journal of Bone and Joint Surgery 2001.83-B(Suppl. II):237.
5. **Halmai V.**, Szász K., Domán I., de Jonge T., Illés T.: Neurofibromatosis I.-hez társuló gerincdeformitások: mi rejlik az ossealis dystrophia mögött? Abstract: Ca és Csont, 2002.5(1. különszám):68.
6. Illés T., de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**: A gerinc deformitások 3 dimenziós kezelésének eredményei 700 műtét tapasztalatai alapján. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. II.):31.

7. Illés T., de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**: A ventrális felszabadítás szerepe a gerinc deformitások három dimenziós kezelésében. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):32.
8. de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Hyperrotációs pseudokyphosis. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):14.
9. de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Bellyei Á., Illés T.: CD-műtéttel szerzett tapasztalataink Scheuermann-kyphosisban. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):15.
10. de Jonge T., **Halmai V.**, Domán I., Szabó Gy., Illés T.: Mélyfagyasztott allogén csont alkalmazása a scoliosis sebészetben. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):15.
11. Domán I., de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Posttraumás gerinc deformitások műtéti kezelésével szerzett tapasztalataink. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):16.
12. Domán I., de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Ékcsigolya talaján kialakult gerinc deformitások műtéti kezelésével szerzett tapasztalataink. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):17.
13. **Halmai V.**, Szász K., de Jonge T., Domán I., Morava É., Illés T.: Csontdenzitás vizsgálata neurofibromatosis I-hez társuló gerinc deformitásokban. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):28.
14. **Halmai V.**, de Jonge T., Domán I., Illés T.: Neurofibromatosis I-hez társuló gerinc deformitások műtéti korrekciója. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):28.
15. Szász K., **Halmai V.**, de Jonge T., Domán I., Illés T.: Townes-Brocks szindróma. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2002.45(Suppl. I.):63.
16. De Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Késői szeptikus szövődmények gerinc deformitás műtéti kezelését követően. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2003.46(Suppl. I):32.
17. **Halmai V.**, Nyárády J., Kajtár P., Mester S., Illés T.: Érnyeles fibulagraft használata Ewing sarcoma kezelésében. Esetbemutatás. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2003.46(Suppl. I):53.

18.Domán I., de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Spasticus scoliosis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2003.46(Suppl. I):62.

19.**Halmai V.**, Schmidt E., Domán I., Czipri M., Illés T.: Bone mineral density measurement in idiopathic scoliosis, Report of 120 cases. Abstract: Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca 2004.71(Suppl. I):27.

20.Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: The results of surgical treatment for scoliosis – a study of 502 patients. Abstract: Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca 2004.71(Suppl. I):26.

21.Czipri M., Szabó I., **Halmai V.**, Costenoble V., Docquier J.: The scarf osteotomy for the correction of hallux valgus deformity: a review of 62 cases. Abstract: Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca 2004.71(Suppl. I):32.

Könyvfejezetek

1. Barthó L., Lefebvre R.A., **Halmai V.**, Kóczán G.: Evidence for a nitric oxide-mediated contraction in the rat intestinal smooth muscle. In: The Biology of Nitric Oxide, part 3, Physiological and Clinical Aspects, ed. Moncada S., Feelisch M., Busse R., Higgs A. Portland Press; pp. 180, 1995.

Cumulativ IF: 11,993

13. Irodalomjegyzék

1. Abdel-Wanis M.E., Kawahara N.: Hypophosphatemic osteomalacia in neurofibromatosis 1: hypothesis for pathogenesis and higher incidence of spinal deformity. Medical Hypotheses 2002.59(2):183-185.
2. Allibone E.C., Illingworth R.S., Wright T.: Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease) of the vertebral column. Arch. Dis. Child. 1960.35:153-158.
3. Barta O.: Über die Ergebnisse der bei Skoliose mit doppeltem Knochenspan verrichteten Spondylodesen. Zeitschrift für Orthopedie 1968.105:158-165.
4. Barta O.: Recklinhausen-féle neurofibromatosishoz társuló csontelváltozások. Magy Traumatol Ortop 1971.14:14-22.
5. Barta O.: Über die Recklinghausenschen Neurofibromatose sich zugesellenden Knochenveranderungen. Zeitschrift für Orthopedie 1971.108:88-98.
6. Bartal E., Gage J.: Idiopathic juvenile osteoprosis and scoliosis. J Pediatr Orthop 1982.2:295-298.
7. Behrman R.E., Kliegman R.E., Arvin A.M.: Nelson's Textbook of pediatrics. W.B. Saunders Co., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney, Tokyo. 1996.
8. Betz R.R., Iorio R., Lombardi A.V., Clancy M., Steel H.H.: Scoliosis surgery in neurofibromatosis. Clin Orthop 1989.245:53-56.
9. Brill C.B.: Neurofibromatosis. Clin Orthop Relat R. 1989.245:10-15.
10. Brooks B., Lehman E.P.: The bone changes in Recklinghausen's neurofibromatosis. Surg Gynecol Obstet 1924.28:587-595.
11. Burner W., Badger V., Sherman F.: Osteoporosis and acquired back deformities. J Pediatr Orthop 1985.2:382-385.
12. Calvert P.T., Edgar M.A., Webb P.J.: Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation. JBJS 1989.71-B:246-251.
13. Carr A.J., Ogilvie D.J., Wordsworth B.P., Priestly L.M., Smith R. et al. Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. Clin Orthop 1992.274:305-10.
14. Casselman E.S., Mandell G.A.: Vertebral scalloping in neurofibromatosis. Radiology 1979.131:89-94.
15. Chaglassian J.H., Risborough E.J., Hall J.E.: Neurofibromatosis scoliosis: Natural history and result of treatment of 37 cases. JBJS 1976.58-A:695-702.
16. Cheng J.C., Guo X., Sher A.H.: Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A longitudinal follow up study. Spine. 1999.24(12):1218-22.

17.Cheng J.C., Guo X.: Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? Spine 1997.22(15):1716-21.

18.Cheng J.C., Qin L., Cheung C.S., Sher A.H., Lee K.M., Ng S.W. et al.: Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. J Bone Miner Res 2000.15(8):1587-95.

19.Cheng J.C., Tang S.P., Guo X., Chan C.W., Qin L.: Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: a histomorphometric study. Spine 2001.26(3):E19-23.

20.Cheng J.C.Y., Guo X., Sher A.H.L. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. Spine 1999.24:1218-1222.

21.Cobb J.R.: Clinical manifestation of congenital neurofibromatosis. JBJS 1950.32-A:601-617.

22.Cook S.D., Harding A.F., Morgan E.L., Nicholson R.J., Thomas K.A., Whitecloud T.S. et al.: Trabecular bone mineral density in idiopathic scoliosis. J Pediatr Orthop 1987.7:168-174.

23.Coon S.J., Ryo, U.Y.: Studying bone mineral density (BMD) in pediatric subjects with idiopathic scoliosis. J Pediatr Orthop 1993.13(4):534-5.

24.Craig J.B., Govender S.: Neurofibromatosis of the cervical spine. JBJS 1992.74:575-578.

25.Crawford A.H., Bagamery N.: Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop 1986.6:72-88.

26.Crawford A.H.: Neurofibromatosis in children. Acta Orthop Scand. 1986.218(Suppl):1-60.

27.Crawford A.H.: Neurofibromatosis, in Weinstein S.L. (ed): The Pediatric Spine. Principles and Practice. Vol 2. New York: Raven Press 1994.919-949.

28.Crawford A.H. Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children. Clin Orthop 1989.245:29-42.

29.Crowe F., Schull W.: Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. Arch Intern Med 1953.91:758-766.

30.Curtis B., Fischer R., Butterfield W., Saunders F.: Neurofibromatosis with paraplegia. JBJS 1969.51-A:843-861.

31.D'Agostino A., Soule E., Miller R.: Sarcoma of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Cancer 1963.16:1015-1027.

32.Dubosset J., Cotrel Y.: Application technique of Cotrel-Dubosset instrumentation for scoliosis deformities. Clin Orthop 1991.264:103-10.

33.Durrani A.D., Crawford A.H., Chouhdry S.N., Saifuddin A., Morley T.R.: Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type1. Spine. 2000.25(1):69-75.

34.Duval-Beaupere G., Dubousset J. La dislocation rotatoire progressive du rachis. Rev Chir Orthop 1972.58:323-334.

35.Easton D.F., Ponder M.A., Huson S.M., Ponder B.A.: An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. Am J Hum Genet 1993.53(2):305-13.

36.Eysel P., Schwittale M., Oberstein A., Rompe J.D., Hopf C., Küllmer K.: Preoperative estimation of screw fixation strength in vertebral bodies. Spine 1998. 23(2):174-180.

37.Friedman J.M.: Epidemiology of neurofibromatosis type 1. American Journal of Medical Genetics 1999.89:1-6.

38.Funasaki H., Winter R.B., Lonstein J.B., Denis F.: Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. JBJS 1994.76-A:692-700.

39.Giguere Y., Rousseau F.: The genetics of osteoporosis:complexities and difficulties. Clin Genet 2000.57:161-169.

40.Girardi F.P., Parvataneni H.K., Sandhu H.S., Cammisa F.P.Jr., Grewal H., Schneider R. et al.: Correlation between vertebral body rotation and two-dimensional vertebral bone density measurement. Osteoporos Int 2001.12(9):738-40.

41.Girschick H.J., Schneider P., Kruse K. Huppertz H.I. Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia. Bone 1999.25(3):361-367.

42.Glastré C., Braillon P., David L. et al.:Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. J Clin. Endocrinol. Metab. 1990.70:1330-1333.

43.Gould E.: The bone changes in von Recklinghausen's disease. Q J Med 1918.11:221-230.

44.Grant S.F.A., Reid D.M., Blake G. et al.: Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I α 1 gene. Nat Genet. 1996.14:203-205.

45.Greene W.B.: Idiopathic juvenile osteoporosis. In The pediatric spine. Ed.: Weinstein, I.S.L. Raven Press, New York. 1994. 933-942.

46.Grubb S.A., Lipscomb H.J.: Diagnostic findings in painful adult scoliosis. Spine 1992.17(5):518-27.

47.Gutmann D.H., Aylsworth A., Carey J.C., Korf B., Marks J., Pyeritz R.E., Rubenstein A., Viskochil D.: The diagnostic evaluation and multidiscipinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997.278:51-57.

48.Gutmann D.H., Collins F.S. The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin. Neuron 1993.10(3):335-43.

49.Halmai V., Szász K., Morava É., Illés T.: Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosist kísérő gerincdeformitások kialakulásában. Orv Hetil 2002.52:2893-2897.

50.Hau A.M., Fox E.J., Cates J.M., Brigman B.E., Mankin H.J.: Jaffe-Campanacci syndrome. A case report and review of the literature. JBJS 2002.84-A:634-638.

51.Hensinger R.: Kyphosis secondary to skeletal dysplasias and metabolic disease. Clin Orthop 1977.128:113-128.

52.Holt J.: Neurofibromatosis in children. Am J Roentgenol 1978.130:615-639.

53.Holt R.T., Johnson J.R.: Cotrel-Dubousset instrumentation in neurofibromatosis in spine curves: A preliminary report. Clin Orthop 1989.245:19-23.

54.Hunt J.C., Pugh D.C.: Skeletal lesions in neurofibromatosis. Radiology 1961.76:12-19.

55.Illés T, Halmai V, Magdics M: Osteoporosis: Etiological factor for spinal deformities? (Letter). Spine 2000.25:273.

56.Illés T., Bellyei Á.: A Cotrel-Dubousset instrumentáció első hazai esetei. Magy Traumatol Ortop 1991.34:324-330.

57.Illés T., Halmai V., de Jonge T., Dubousset J.: Decreased Bone Mineral Density in Neurofibromatosis-1 Patients with Spinal Deformities. Osteoporos Int 2001.12:823-827.

58.Kanis J.A.: The restoration of skeletal mass: a theoretic overview. American Journal of Medicine 1991.(suppl 5B):29S-35S

59.Kim H.W., Weinstein S.L.: The management of scoliosis in neurofibromatosis. Spine 1997.22:2770-2776.

60.Kwok E.S.H., Sawatzky B., Birch P., Friedman J.M., Tredwell S.J.: Vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1: a quantitative approach. Can J Surg 2002.45:181-184.

61.Lambert J., Lips P. Adult hypophosphataemic osteomalacia with Fanconi syndrome presenting in a patient with neurofibromatosis. Neth J Med 1989.35:309-316.

62.Lebarbier P.: Membre inferieur paralytique. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Appareil locomoteur. 1998.14-301-A-10

63.Lonstein J.E., Winter R.B.: Neurologic deficit secondary to spinal deformity. Spine 1980.5:331-355.

64.McCarroll H.R.: Clinical manifestations of congenital neurofibromatosis. JBJS 1950.32-A:601-617.

65.Messiaen L.: Genetic testing for neurofibromatosis type 1 and 2. Neurofibromatosis 2004.24(4):1-3.

66.Miller A: Neurofibromatosis - with reference to skeletal changes, compression myelitis and malignant degeneration. Arch Surg. 1936.32:109-122.

67.Mirra J.M.. Neurogenous tumors. In: Mirra, J.M. ed: Bone Tumors. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. Philadelphia-London: Lea&Febiger; 1989. 803-834.

68.Mirsky E.C., Einhorn, T.A. Bone densitometry in orthopaedic practice. JBJS 1998.80-A:1687-98.

69.Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988.45(5):575-8.

70.Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Raven Press, 2nd Edition, Ed: Favus M.J., Recker R.R.: Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. 146-150.

71.Riccardi V.M. Von Recklinghausen's neurofibromatosis. N Eng J Med 1981.305:1617-1627.

72.Riccardi V.M.: Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1). Am J Hum Genet 1993.53(2):301-4.

73.Rockower S., McKay D., Nason S.: Dislocation of the spine in neurofibromatosis. A report of two cases. JBJS 1982.64-A:1240-1242.

74.Runge H., Fengler F., Franke J., Koall W.: Evaluation of the mineral content of peripheral bones (radius) by photon-absorption technique in normals as well a sin patients with various types of bone diseases. Radiologe 1984.20:205-514.

75.Sano M., Inoue S., Hosoi T. et al.: Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun. 1995.217:378-383.

76.Schwittale M., Eysel P., Oberstein A., Degreif J., Kirkpatrick C.J.: Bestimmung der Knochenqualitat vor Wirbelsauleninstrumentation – Stellenwert verschiedener in vivo-Methoden. Z. Orthop. 1997.135:217-221.

77.Scott J.C.: Scoliosis and neurofibromatosis. JBJS 1965.47:240-246.

78.Shufflebarger H.L.: Cotrel-Dubousset instrumentation in neurofibromatosis. Spinal problems. Clin Orthop 1989.245:24-29.

79.Sirois J.L., Drennan J.C. Dystrophic spinal deformities in neurofibromatosis. J Pediatr Orthop 1990.10:525-526.

80.Snyder B.D., Zaltz I., Breitenbach M.A., Kido T.H., Myers E.R., Emans J.B.: Does bracing affect bone density in adolescent scoliosis? Spine 1995.20(14):1554-60.

81.Southard R.N., Morris J.D., Mahan J.D., Hayes J.R., Torch M.A., Sommer A. et al.: Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. Radiology 1991.179(3):735-738.

82.Spector T.D., Keent R.W., Arden N.K. et al.: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. BMJ. 1995.310:1357-1360.

83.Takahashi S., Sugimoto M., Kotoura Y., Sasai K., Oka M., Yamamuro T.: Long-term changes in the haversian systems following high-dose irradiation. JBJS 1994.76-A:722-738.

84.Thakkar S.D., Feigen U., Mautner V.F.: Spinal tumors in neurofibromatosis type 1: an MRI study of ferquency, multiplicity and variety. Neuroradiology 1999.41:625-629.

85.Thevenon A., Pollez B., Cantegrit F., Tison-Muchery F. et al. Relationship between kyphosis, scoliosis and osteoporosis in the elderly population. Spine 1987.12:744-45.

86.Thomas K.A., Cook S.D., Skalley T.C., Renshaw S.V., Makuch R.S., Gross M.et al.: Lumbar spine and femoral neck bone mineral density in idiopathic scoliosis: a follow-up study.J Pediatr Orthop 1992.12(2):235-40

87.Velis K.P., Healey J.H., Schneider R.: Peak skeletal mass assessment in young adults with idiopathic scoliosis. Spine 1989.14(7):706-11.

88.Viola S., Peter F., György I., Szecsenyi N.L.: Az alkalikus foszfatáz-szint és csontsűrűség Scheuermann-kórban és adolescens idiopathiás scoliosisban. Orv Hetil 2000.141(17):905-9.

89.Viskochil D.: In search of the Holy Grail: NF1 mutation analysis and genotype phenotype correlation. Genet Med. 1999.1:245-247.

90.Von Recklinghausen F.: Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen neuromen. Berlin, August Hirschwald, 1882.

91.Winter R.B., Moe J.H., Bradford D.S. et al: Spine deformity in neurofibromatosis. JBJS 1979.61-A:677-694.

92.Zeller R., Dubousset J.: Progressive rotational dislocations in kyphoscoliotic deformities. Spine 2000.25:1092-97.