

# A külső fül fejlődési rendellenességeinek kóroki tényezői

Doktori értekezés

**Dr. Paput László**

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bánhidly Ferenc egyetemi docens, med. habil., Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Becske Miklós oszt. vez. főorvos, az orvostudomány kandidátusa

Dr. Győrffy Balázs tudományos főmunkatárs SE.I. Gyermekklinika, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Füst Zsuzsanna egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Kocsis Judit osztályvezető egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. Pólus Károly c. egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa

Budapest

2011

**TARTALOMJEGYZÉK**

TARTALOMJEGYZÉK .....	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....	3
ELŐSZÓ .....	4
1. BEVEZETÉS .....	6
1.1. A veleszületett fejlődési zavarok fogalma és népegészségügyi jelentősége .....	6
1.2. A congenitalis abnormitások (CA-k) értékelése .....	8
1.3. A teratogének .....	10
1.3.1. Az idő faktor .....	11
1.3.2. A teratogének specifikussága .....	14
1.3.3. A dózis-hatás összefüggés .....	16
1.3.4. A kockázat nagysága .....	17
1.3.5. Az egyéni érzékenység .....	18
1.4. A congenitalis anomáliák kórerediti kutatásának vizsgálati módszerei .....	18
1.4.1. Az állatkísérletek .....	19
1.4.2. Klinikai megfigyelések .....	19
1.4.3. Az epidemiológiai kutatások .....	20
1.4.4. A külső fül CA-k rövid embriológiai háttere .....	21
2. CÉLKITŰZÉSEK .....	23
2.1. A CA születés kori gyakoriságának megállapítása Magyarországon .....	23
2.2. A külső fül CA-k kiértékelése .....	24
2.3. Az külső fül CA-k lehetséges teratogén és genetikai okainak feltárása .....	24
2.4. Az anyák terhesség alatti megbetegedéseinek és a gyermekek külső fül CA fokozott kockázata közötti összefüggés vizsgálata .....	25
2.5. Az anya gyógyszeres kezelése és a gyermekben kialakuló külső fül CA fokozott kockázata közti összefüggés vizsgálata .....	25
3. VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER .....	26
3.1. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete .....	26
3.2. Vizsgálati anyag .....	26
3.4. Vizsgálati módszer .....	28
4. EREDMÉNYEK .....	35

4.1. A fül CA-k diagnózisa és osztályozásuk.....	35
4.2. Az értékelt fül CA-s esetek.....	72
4.3. A kórerediti vizsgálatok .....	75
5. KÖVETKEZTETÉSEK .....	78
5.1. A fül CA-s esetek gyakorisága és kategória/típus eloszlása.....	78
5.2. A fül CA-s újszülöttek jellegzetességei. ....	79
5.3. Az izolált fül CA-k kórerediti kutatásának új eredményei.....	79
5.4. A multiplex fül CA kórerediti kutatásának új eredményei.....	80
5.5. A fül CA-k megelőzésének lehetőségei.....	81
ÖSSZEFOGLALÁS .....	83
SUMMARY .....	85
IRODALOMJEGYZÉK.....	87
A Ph.D. értekezésem eredményeit tartalmazó saját publikációk:.....	92
Korábbi, nem e témához kapcsolódó publikációk .....	93
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	94

**RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

(A táblázatokban szerepelő rövidítések jegyzékét lásd. a táblázatokban)

A	Anotia
BOR	Branchio-Oto-Renalis dysplasia
CA	Congenital abnormality - congenitalis (veleszületett) fejlődési rendellenesség
CHARGE	C-coloboma, H-szív, A-choanalis atresia, R-retardált testi és/vagy szellemi fejlődés a központi idegrendszer fejlődési rendellenességével vagy a nélkül, G-genitalis, E-fül fejlődési rendellenességek
COFS	Cerebro-Oculo-Facio-Sceletalis szindróma
FAV (S)	Facio-Auriculo-Vertebralis spektrum
FH	Facialis hypoplasia
FREKF	Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete
FVD	Foetal Varicella Disease - Fetalis Varicella Betegség
HP	Holoprosencephalia
LADD	Lacrimo-Auriculo-Dento-Digitalis, vagy Levi-Hollister-szindróma
M (I-III)	Microtia (I-III. típus)
MH	Mandibularis hypoplasia (micrognatia)
OAV (S)	Oculo-Auriculo-Vertebralis dysplasia/spektrum
UMAM	Unclassified Multiplex Anotia/Microtia - nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenesség anotiával és microtiával
VRONy	Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

## ELŐSZÓ

Klinikus fül-orr-gégész szakorvosként sok örömet találok betegeim kezelésében. Legkedvesebb szakmai területem a rekonstrukciós fej-nyaksebészet, amelyen belül az egyik legnehezebb feladatnak tekinthető a fül-rendellenességben szenvedők sebészi ellátása. Ugyanakkor mindig éreztem, hogy érdemes lenne megérteni a rendellenességek létrejöttének az eredetét és elősegíteni megelőzésüket. Tudjuk, hogy a rendellenességek sebészi ellátása gyakran nem a legtökéletesebb esztétikai végeredményt biztosítja. Itt különösen igaz az elvárás: a megelőzés jobb, mint orvossebészi kezelésük. Éppen ezért választottam Ph.D. témául a fül-rendellenességek kórerediti vizsgálatát.

Ennek kapcsán meg kellett tanulnom a humán teratológia és genetika legfontosabb új ismereteit. Ph.D. értekezésem *Bevezetésében* igazolni kívánom az e szakterületeken megszerzett tudásomat. A *Célkitűzések* a külső fül CA- k kórereditének lehetséges oki tényezőit célozzák meg az epidemiológiai jellemzők, a karakterisztikai minták, a teratogén és genetikai okok, az anyai megbetegedések-, és az anya gyógyszeres kezelése és a fokozott kockázat közti összefüggés vizsgálatával. A *Vizsgálati anyag és módszer* alapján érthetőek meg kutatási eredményeim. Az *Eredmények és megbeszélésük* fejezetben csak kutatásaim legfontosabb eredményeit foglalom össze röviden, mivel ezek minden részlete a mellékelt közleményekben megtalálható.. Végül a *Következtetés* fejezetben kutatásaink leglényegesebb elméleti felismeréseit és gyakorlati hasznú tanulságait foglalom össze.

A Ph.D. értekezésemhez kapcsolódó közleményeim, témavezetőmmel, Dr. Bánhidny Ferencsel egyetértésben elsőként nemzetközi szaklapokban kívántuk megjelentetni. A fül fejlődési rendellenességei nem tartoznak a divatos kutatási témák közé, nehéz volt ezért olyan szakembereket találni, akik munkáimat kritikusan értékelhették volna. A kiválasztott nemzetközi folyóiratok lektorai azonban képesek voltak hasznos kritikájukkal segíteni a végleges kézirat ezek figyelembe vételével történő megjelenését. Ezen túl értékelték is a magyar népességre alapozott és a korszerű epidemiológiai elvek alapján végzett kutatásaimat. E munkáim fontosabb gyakorlati hasznú eredményeit hazai és nemzetközi kongresszusokon előadtam, illetve továbbiakat előadni szándékozom, és magyar közleményekben is közzé teszem.

Reményeim szerint kutatási eredményeim nemcsak az én szakmai munkám színvonalának javulását segítik elő, de hozzájárulhatnak a fül-rendellenességek kóreredetének jobb megértéséhez és ezek révén megelőzésükhöz itthon és szerte a világon.

## 1.BEVEZETÉS

A bevezetésben összefoglalom azokat az általános fogalmakat és alapelveket, amelyekre értekezésemben foglalt kutatásokat alapoztam, és amelyek a Ph.D. értekezésem kapcsán megjelent közleményeimben nem találhatóak meg.

### 1.1. A veleszületett fejlődési zavarok fogalma és népegészségügyi jelentősége

A WHO által javasolt fogalom/megnevezés: *congenitalis anomália* magyar megfelelője a veleszületett fejlődési zavar (nemzetközi szakirodalomban az USA-beli megnevezés: birth defect terjed) és számos kategóriát foglal magába (1. ábra).

#### Congenitalis anomália

Congenitalis abnormitás	Magzati betegség	Születéskori genetikai betegség	Méh belüli magzati növekedés visszamaradás	Funkcionális ártalom
pl. anencephalia	pl. magzati toxoplazmosis	pl. cisztás fibrózis		pl. értelmi fogyatékoság

#### 1. ábra A congenitalis anomáliák fontosabb kategóriái

A morfológiai-strukturális anomáliák nemzetközi megnevezése a *congenitalis abnormitás*, amelyet magyarra fejlődési rendellenességként fordítunk, de a továbbiakban a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CA rövidítést használom [1].

A magzati betegségek a már testformáiban és szerveiben jórész kialakult magzati betegségeit, az un. fetopathiákat jelentik, amik elsősorban fertőző kórokra vezethetők vissza, ilyen pl. a magzati varicella betegség.

Ide sorolhatóak azok a genetikai eredetű fejlődési zavarok is, amik a születést követően azonnal felismerhetők, pl. Treacher-Collins szindróma [2].

Külön kategóriát jelentenek a méhen belüli fejlődésükben visszamaradt magzatok, akik időre születnek, de kisebb súllyal. Ennek számos oka lehet (pl. a terhes

cigaretttázása), de elkülönítik az idiopátikus intrauterin növekedés (growth) retardációt (IUGR-t) is [3].

Végül az utolsó kategóriában a fejlődési zavarok funkcionális megnyilvánulásai kerülnek, pl. az értelmi fogyatékoság, de témám szempontjából a hallási fogyatékoság, korábbi nevén siketség a legfontosabb.

A congenitalis anomáliákkal foglalkozó tudományt *human teratológiának* nevezzük (terras = csodaszörny, logos = tudomány). A humán teratológia elsődleges célja a magzatban fejlődési zavart okozó ártalmak feltárása, majd ezek megelőzése. CA-kat okozó külső ártalmakat teratogénnek, a genetikai eredetű CA-kat előidéző hatásokat mutagénnek, míg az intrauterin növekedés visszamaradáshoz vezetőket fetotoxikusnak nevezzük.

A congenitalis anomáliák *népegészségügyi jelentőségét* főleg két jellegzetességük adja meg, amiből következik a 3. jellegzetességük:

1. A congenitalis anomáliák olyan *defekt* állapotot jelentenek, amelyből teljes helyreállítás, „gyógyulás” nem érhető el. Ha valakinek pl. fülkagyló-hiánya van, ez többnyire csak protézissel pótolható.

2. A congenitalis anomáliák kezdete az élet legkorábbi időszakára esik, hiszen csaknem mindig már a *születéskor* érzékelhetőek. Sőt a CA-k kialakulása még ennél is korábban, általában a magzati fejlődés II. és III. hónapjában történik. Így míg a rosszindulatú daganatos betegségek és a legtöbb halálozást okozó szív és érrendszeri betegségek általában az emberi élet második felében jelentkeznek, a CA-k születésüktől kezdve megkeserítik az emberek életét. Újabban a betegségek népegészségügyi jelentőségét már nem gyakoriságukon (morbiditás) és halálozásukon (mortalitás), hanem az elveszett életévek, illetve a károsodott életévek mennyiségében mérik. E tekintetben a congenitalis anomáliák jelentik a legfontosabb betegségcsoportot.

3. A congenitalis anomáliák orvos szempontból egyetlen optimális megoldása ezért *megelőzésük*. Sokáig ezt még a szakemberek is hiú reménynek tartották. Ezzel szemben az elmúlt 25 év kutatásainak köszönhetően, elsősorban a magzattvédő-vitaminokra gondolok, igen jelentős előrelépés történt a CA-k elsődleges megelőzésében is [4]. A prevenciónak azonban általában feltétele a kórokok megismerése, mivel hatékonyan harcolni csak az azonosított ellenségekkel szemben lehet.



## 1.2. A congenitalis abnormitások (CA-k) értékelése

Ph.D. értekezésem a külső fül CA-inak kórerediti kutatását foglalja magában, ezért a továbbiakban csak a CA-kra térek ki.

A CA-k legfontosabb értékelési módját kórokaik szerinti osztályzásuk jelentené. A CA-bizonyos részében ez azonban még nem ismert, ezért amolyan kompromisszumként általános kórereditük szerint különítjük el a CA-kat, még pedig izolált és a multiplex CA-ra. Míg ugyanis az izolált CA-k általában multifaktoriális kórereditűek, addig a multiplex CA-kat kromoszóma-aberrációk, génmutációk és teratogének okozzák [5].

Az *izolált* CA-k csoportjába az egy szervre vagy szervrendszerre lokalizálódó CA-k tartoznak [6]. Ezen belül is három alcsoporttal számolunk.

1. Az egyedüli CA lényegében egy jól körülhatárolható CA-t jelent, ilyen pl. az ajakhasadék.

2. A szekvencia azt jelenti, hogy elsődleges CA-hoz szinte törvényszerűen társul egy másodlagos CA, ezért az utóbbi nem tekinthető önálló CA-nak. A két legjobb példa erre a spina bifida és a diaphragma CA. A spina bifidához gyakorta társul másodlagos hydrocephalus és dongaláb [7]. A diaphragma CA szinte mindig együtt jár a tüdő összenyomatása miatt tüdő hypoplasiával és a szív mechanikus eltolása miatt dextrocardiával.

3. A komplex CA-k valamely szervben belüli CA-k kombinálódását jelentik, amelyeket már leírtak külön CA-egységként (Fallot tetralógia), vagy még nem.

A multiplex CA-k több különböző szerv vagy testrész CA-inak a kombinálódását jelentik [5]. Ezen belül is három alcsoportot érdemes elkülöníteni.

1. A CA-szindrómák hátterében kromoszóma aberrációk (pl. Down kór), génmutációk (Treacher Collins szindróma) és teratogének (rubeola-vírus gyakorta idéző elő süketseget is) okozta kórképek állhatnak [8].

2. A CA-asszociációk létrejöttékor a CA-k társulása bizonyosan nem véletlenszerű (pl. VACTERL), de az ok még nem ismert.

3. Végül különböző CA-k véletlenszerű kombinációjával is számolni kell. Ez utóbbiak elég ritkák lennének, ha már jobban ismernénk a különböző kórokokra visszavezethető multiplex CA-egységeket.

A CA-szindrómák és CA-asszociációk többségét még nem azonosították, illetve a klinikumban nem ismerjük fel a korábban leírt CA-szindrómákat és CA-asszociációkat. Így nem különíthetők a random kombinációktól, emiatt a gyakorlatban a „nem-azonosított multiplex CA” megnevezést használjuk [5].

A CA-kat súlyosságuk alapján 3 csoportba sorolhatók be:

*Letális:* az esetek több mint felében halálhoz vezet, vagy magzati korban történő felismerésük után terhesség-megszakítás történik. Ilyen pl. az anencephalia és a bal szívfél-hypoplasia.

*Súlyos:* orvosi beavatkozás nélkül halálos és/vagy életre szóló fogyatékoságot okozó lehet. Legszébb példaként a congenitalis pylorus stenosis hozható fel, ami korábban halálos volt, mostani műtéti megoldásuk után pedig életkilátásaik a szokásosnál is jobbak [9].

*Enyhe:* orvosi beavatkozást igényelnek, de ennek elmaradásakor sem kell számolni súlyos kimenetellel. Ilyen a veleszületett csípőficam (amit manapság már csak dysplasiaként kórisméznek az újszülöttkori ortopéd szűrést követően) vagy a rejtett-heréjűség [10].

A nemzetközi szakirodalomban a letális és súlyos CA-kat együttesen szokás „major” CA-nak nevezni.

A fejlődési zavarok között még érdemes elkülöníteni azokat a fejlődési variációkat, amik nem ártanak az egészségnek, de eltérnek a szokásostól. Ilyen például a kézen a négyujjas barázda (régén majombarázdának nevezték) vagy az alacsonyabb lokalizációjú fülkagyló, stb. Megnevezésük *minor anomália*, orvosi kezelést nem igényelnek, éppen ezért a CA-gyakoriságok megállapításánál nem veszik ezeket figyelembe. A minor anomáliáknak a CA-kórképek/szindrómák diagnosztikájában azonban komoly szerepük lehet [11].

Végül szokás a CA-kat gyakoriságuk alapján is osztályozni, hiszen ez határozza meg közegészségügyi jelentőségüket. A CA-k gyakoriságát születéskori prevalenciaként adjuk meg, előfordulásukat általában 1000 születésre számítva. A gyakori CA-k előfordulása 1/1000 felett van, a közepes gyakoriságúak az 1/1000 és 1/10 000 közé kerülnek, míg a ritkák nem érik el az 1/10 000 születést [12].

Munkám során mindezeket az ismereteket a fül CA-kra érvényesítettem, és ezekre a módszertani fejezetben térek ki.

A Ph.D értekezésem témája a külső fül CA-k kórerediti vizsgálatát jelenti, ezen belül elsősorban a várandótság alatt az anyák betegségeinek, illetve az emiatt történt gyógyszerkezelések teratogén hatásának feltárására törekedtem. Ez azonban csak a teratogének hatásának, legfőbb szabályszerűségeinek ismeretében történhetett.

### 1.3.A teratogének

A külső hatásoknak sokáig nem tulajdonítottak komolyabb jelentőséget a CA-k lehetséges okai között. Az akkori elképzelés szerint a magzat az édesanya szervezetében, azon belül is a méhben a lepénytől védve, olyan jól el van rejtve, hogy hozzá a lepényszűrőn át az anya által szedett gyógyszerek el sem jutnak, ezért komolyabb baj nem érheti a magzatokat. Ez a *tézis* az 1960-as évek elején szembesült az antitézissel [4].

Az 1960-as évek elején történt ugyanis a humán teratológia eddigi legnagyobb katasztrófája. Ekkor ugyanis a volt NSZK-ban mintegy 6500 vétaghiányos (un. phokomeliás = fókakezü) gyermek született. W Lenz 1961. november 20-án jelentette be, hogy véleménye szerint ennek oka a várandósok által szedett Contergan (kémiai nevén talidomid) gyógyszer. Nem nagyon hittek neki, de azért a készítményt kivonták a forgalomból és ezt követően 8-9 hónappal e borzalmas fejlődési rendellenesség „járvány” megszűnt [13].

Ekkor elrendelték az új gyógyszerek piacra dobásuk előtti állatkísérletes ellenőrzését ilyen szempontból is, ami nagyon nagy súlyt adott a kísérletes teratológiának. Elkezdtek továbbá a forgalomban lévő gyógyszerek teratogenitásának klinikai és epidemiológiai vizsgálatát is. Mindezeknek „köszönhetően” szinte minden gyógyszerről megjelentek vészjósló közlemények. Egyrészt a szakfolyóiratok szerkesztői főleg a „pozitív” eredménnyel végződő vizsgálatokat vagy „érdekes” esetismertetéseket közlik. Másrészt az állatkísérletekben használt óriási dózisok után valamelyik állatfajban előbb-utóbb igazoltak valamiféle magzati ártalmasságot. (E kutatások során, nagyon helyesen, ugyanis nemcsak CA-k előfordulását, hanem a méhben belüli növekedés visszamaradását, értelmi képesség csökkenését és a magatartási zavarokat is vizsgálták.) Végül, harmadrészt, a klinikai vizsgálatokban az esetek

kiválasztásakor érvényesülő torzítás, az eset- kontroll epidemiológiai vizsgálatokban pedig az egészséges újszülötteket világra hozó édesanyák emlékeztetorzítása miatt a gyógyszerek gyakorta keltették a teratogenitás gyanúját. Így lassan kialakult az antitézis, nevezetesen, hogy minden gyógyszer teratogén lehet a magzatra [3].

Az 1980-as években a tézis és antitézis harcából megszületett a szintézis. Pontosán meghatározták a humán gyógyszer-teratológiai vizsgálatok követelményeit. Például a gyógyszer-szedések orvosilag, még a születés előtt, tehát prospektív dokumentálásának a szükségességét. Az értékeléskor külön kell választani az eltérő kóreredetű izolált és multiplex CA-val sújtott eseteket, ezen túl sohasem a CA-k általános gyakoriságának, hanem a jól meghatározott diagnosztikai kritériumok alapján vizsgált speciális CA-k értékelésére kell törekedni, stb. Létrejöttek azok a nemzetközi szakértőbizottságok és a CA nyilvántartási rendszerek, amelyek már reálisan értékelték a gyógyszerek humán teratogén hatását. Mindezek eredményeképpen állítható, hogy a forgalomban lévő sok ezer gyógyszer közül csak nagyon kevés képes az emberi magzatban CA-t előidézni [8].

Mégis gyógyszereket csak indokolt esetben, megfelelő indikáció alapján szabad ajánlani. Különösen igaz ez a várandósokra, mivel a magzatok bizonyos gyógyszerekre érzékenyebbek lehetnek, mint a felnőttek. Ráadásul az embrióban a gyógyszereknek különleges mellékhatásával is számolni kell, mivel a testformák és szervek kialakulásakor (az un. organogenezis alatt) megzavarhatják a genetikai program valóra váltását és morfológiai-strukturális fejlődési rendellenességet, CA-kat okozhatnak [6].

A gyógyszerek és más hatások, pl. anyai betegségek teratogenitásának értékelésekor a humán teratológia néhány törvényszerűségéből kell kiindulnunk, ezek közül a legfontosabbak a következők:

### **1.3.1. Az idő faktor**

A várandóságot érdemes három periódusra elkülöníteni:

#### **I. Az organogenezis előtti periódus**

A terhességet az utolsó havi-vérzés első napjától számítjuk, ezért a terhes terhességének első 2 hetében még nem terhes. A fogamzásra, a petevezeték oldalsó

szájadéékában a terhesség 14. napja körül kerül sor, innen a zygota megkezdzi vándorlását – tehát a terhesség 3. hetében – a fogadására felkészült méh felé. A következő, tehát a terhesség 4. hetében a hólyagcsíra (un. blastocysta) ott beágyazódik. A fogamzás után kialakuló két fejlődési állapotot, a zygótát és a blastocystát együttesen nevezzük magzatkezdeménynek, ők az egymást követő osztódásuknak köszönhetően egyre nagyobb tömegű össejtből állnak. Az 5. terhességi hét első napján, tehát a 29. napon kezdődik meg az össejtekből kialakuló három csíralemezben a testformák és szervek kialakulása, vagyis a differenciálódás a DNS eltérő szakaszainak aktiválódása alapján.

A terhesség 3. és 4. hetében a vándorló és beágyazódó magzatkezdeményben az egymást követő osztódások eredményeképpen tehát még mindenre képes „össejtek” vannak. Ha ilyenkor éri a terhest valamilyen ártalmas hatás (pl. gyógyszer), akkor, ha ez nagyon súlyos, a magzatkezdemény elpusztul, míg ha kevésbé súlyos, a károsodott sejteket a többiek pótolják és a magzat zavartalanul fejlődik tovább. A terhesség első hónapjában tehát a „minden-vagy-semmi” szabálya érvényesül, vagyis a magzatkezdemény elpusztul (ilyenkor csupán a havi-vérzés néhány napos megkésését érzékelik) vagy éppen jön a világra. A lényeg azonban az, hogy a terhesség I. hónapjában semmiféle CA nem alakulhat ki, ezért az „első trimeszter koncepció” idejét múlta és tudománytalan [3].

Az első trimeszter veszélyességével kapcsolatos korábbi nézet elévülését azért is nagyon fontos tudatosítani, mivel jelenleg hazában a nők több mint a fele nem tervezi terhességét, az „összejön”. Sokukban csupán a kimaradt havi-vérzés alapján tudatosul a fogantatás. A kimaradt havi-vérzés általában a várandósság 29. napjára esik. Ekkor kezdenek el gondolkodni, mi is történt a megelőző hetekben (születésnap ünnepség során milyen sokat ittak, drogot fogyasztottak, ilyen-olyan betegségük volt és/vagy gyógyszereket szedtek, stb.). Félelmükkel gyakorta orvoshoz fordulnak. A szakemberek többsége azonban nincs tisztában azzal, hogy a kimaradt havi-vérzés előtti időszakban semmiféle CA nem alakulhat ki. Az idejét múlt első trimeszter koncepcióból kifolyólag ezért nagyon megijeszti a várandósta, amivel nem egyszer az indokolatlan terhesség-megszakítás kezdeményezői lesznek [3].

## *II. Az organogenezis időszaka*

Az embrió (magyarul ébrény) szerveinek és testformáinak kialakulása a DNS-ükben specializálódó össejtekből a fogamzástól számított 15. napon veszi kezdetét és

döntő részt az 56. napig tart, tehát a 8. hét végére be is fejeződik. A súlyosabb CA-k ebben az időszakban alakulnak ki, noha a különböző CA egységeknek eltérő a kialakulási ideje (un. kritikus időszaka). Például az idegcső-záródási rendellenességeken belül az anencephalia a 21. és a 24., míg a spina bifida a 24. és a 28. nap között alakulhat ki. Ebből következően a CA-k felismerése után következtethetünk kialakulási idejükre, ebből adódóan a kiváltásukban szerepet játszó teratogének érvényesülési idejére is. A magzati fejlődés említett 8. hetével azonban nem minden magzati szerv fejlődése fejeződik be morfológia szinten. A hátsó szájpadhasadék kritikus időszaka például a magzati fejlődés 56. és 75. napja közé esik. Az ideg- és csontvázrendszerben azonban még a későbbiekben is kialakulhatnak CA-k. (Extrém példaként említem meg a bölcsesség-fogat, mivel megjelenésének elmaradása már jóval a születés utánra esik.)

Az embriót ért ártalmas hatásoknak már három következménye lehet: (i) magzati elhalás, amelyet a klinikumban spontán vetélésnek nevezünk, (ii) CA-k és (iii) épen születés a magzati sejtek, szövetek és szervek regenerációjának vagy az ártalmas hatás enyhességének köszönhetően [13].

### *III. Mennyiségi növekedés időszaka*

A magzati fejlődés leghosszabb, a 8. héttől kezdetét vevő mennyiségi és érési időszakában a testi felépítésben és szerveinek struktúrájában már többé-kevésbé kialakult magzatban megindul a gyors mennyiségi fejlődés, amely együtt jár a szervek működésének az „érésével”, vagyis a születés utáni életre való felkészüléssel. A magzati fejlődés 12. hete után kezd működni az immunológiai rendszer, ettől kezdve számolhatunk gyulladásoz reakciókkal/ betegségekkel is.

Így ebben az időszakban a drasztikus ártalmak (i) magzati halálozáshoz (késői spontán vetéléshez vagy halvaszületéshez) vezethetnek, (ii) ritkán CA-k kialakulásával is számolni kell, (iii) leggyakoribban azonban a magzati betegségek (un. fetopathiak) alakulnak ki, de szerencsére ilyenkor is jó esély van (iv) a kisebb ártalmakat követően a teljes helyreállásra és az egészségesen születésre [13].

CA-k kialakulásával tehát elsősorban a terhesség II. és III. hónapjában kell számolni, azzal a kiegészítéssel, hogy néhány CA (pl. a hátsó szájpadhasadék vagy hypospadiasis) kritikus időszaka átnyúlik a IV. hónapra is. Ezt követően CA-k létrejötte csak amolyan szabályt erősítő kivétel (pl. a csontváz fejlődése során).

Végül újra utalnom kell az anyai un. gesztációs idő és a magzati un. posztkoncepcionális életkor eltérő számításából adódó „szkizofrén” állapotra. Tudjuk, hogy a terhesség szokványos időtartama 266 nap, vagyis 38 hét. Mégis, mivel a terhességet a havi-vérzés első napjától számítjuk, a terhesség idejét 280 napnak, illetve 40 hétnek mondjuk/írjuk. Ha CA-k kritikus időpontját a gesztációs időben adjuk meg, akkor ez az 5. és 12. hét közé esik. Ezzel szemben, ha a fogantatástól számított posztkoncepcionális magzati életkorban gondolkodunk, akkor a CA-k kritikus időszaka a 3. és 8. hét közötti időszakot foglalja magában. Lassan meg kellene szüntetni ezt a nagyon zavaró, sőt sokszor félrevezető kettős időszámítást, hiszen erre most más a korai magzati ultrahangvizsgálatok lehetőséget kínálnak [3].

### **1.3.2. A teratogének specifikussága**

A teratogének nem mindenfajta CA-kat okoznak, hanem jól meghatározható speciális CA-kat, leggyakrabban CA-szindrómákat. Ebből a „noxa-specifitás”jelenségből két fontos tanulság adódik.

Az egyik az, hogy csak azok a gyógyszerek tekinthetők teratogénnek, amelynek jól meghatározható speciális CA-kat, illetve CA-szindrómákat okoznak ( 2. ábra ). Példaképpen csak a hazánkban jelenleg legteratogénebb gyógyszernek tekinthető Roaccutan említtem meg, amelynek kémiai összetevője, az isotretionin. Ez a gyógyszer a II. és III. gesztációs hónapban 25%-os kockázattal fülkagyló hiányt (anotia) vagy fejletlenséget (microtia), agykamra tágulatot (hydrocephalia) és cardiovascularis CA-t idézhet elő [4].

A másik, a CA-k jellegéből általában utólag is azonosítani lehet a teratogént. Például ajakhasadék és köröm hiány, illetve fejletlenség csak az un. a phenytoin (Diphedan) CA-szindrómában fordul elő és ezt a gyógyszert lényegében csak epilepsziások szedik terhességük alatt.

<b>A humán teratogén gyógyszerek (forrás:www.vitalitas.hu/könyvek/genetika/gen 11- 1a.)</b>		
<b>Csoport</b>	<b>Gyógyszer</b>	<b>Magzati ártalom</b>
Thalidomid (nincs forgalomban)	Contergan	végtagredukció, fül-rendellenességek+süketség stb.
Androgének	Pl. Retandrol, Androstanolon, Nilevar	lány magzatok masculinizációja (nőkön férfias másodlagos nemi jelleg kialakulása)
Alkilező mitózisgátló vegyületek	Pl. Mileran, Cyclophosphamid, Myelobromol, Zitostop	multiplex rendellenességek
Folsav-antagonisták	Pl. Amethopterin, Aminopterin, Me□hotrexat	microcephalia (kórosan kis fejméret)
Bizonyos antiepileptikumok a) Hydantoin származékok b)Trimethadion származékok c) Valproinsav származékok	Diphedan, Sacerno Ptimal (nincs forgalomban) Convulex, Depakene	ajak és/vagy szájpadasadék, szív- és ujj-rendellenességek arc-rendellenesség spina bifida
Szintetikus ösztrogének	Pl. Syntestrin, Diethylstilboestrol	fiatal lányok nemi szervi daganata, esetleg leány magzatok masculinizációja
Oralis anticoagulansok	Pl. Syncumar	lapos orrgyök, csontváz-rendellenességek
Lítium	Pl. Lítium-carbonat	szívfejlődési rendellenességek
A-vitamin és származékai (igen nagy adag)	Roaccutan, Tigason	fülkagyló, szívrendellenességek, hydrocephalia (agykamratágulat, ami a liquor (agyvíz) felszívó felszínnek nem megfelelő működése miatt alakul ki)
Penicillamin	Cuprenil	cutis laxa (laza, lógó bőr)
Kábítószer	Kokain	központi idegrendszeri rendellenesség



Humán teratogének (II—III. trimeszter) (fetopathiák=a magzat kóros fejlődése)	
Teratogén anyag	Magzati ártalom
Warfarin	magzati haemorrhagia (vérzés)
NSAID+szalicilátok (Non-szteroid gyulladásgátlók )	a gesztációs idő kitolódása, Ductus arteriosus Botalli (összeköttetés a magzati tüdőartéria és aorta között) korai záródása, pulmonalis hypertensio (magas vérnyomás)
Szalicilátok	vérzések
Szulfonamidok	hyperbilirubinrubinaemia(a normálisnál több epefesték a vérben)
Tetracyclinek	fetalis (magzati) fogak elszíneződése, csontképződés/a növekedés zavara
Aminoglikozidok	süketség, vestibularis (előcsarnok, bejárat) károsodás
Béta-blokkolók	növekedési retardáció, hypoglycaemia (a vér cukortartalmának csökkenése), bradycardia (ritkult, lassú szívverés)
Lítium	hypotonia (alacsony vérnyomás), hyporeflexia (csökkent reflexi□gerlékenység)
Narkotikumok	légzésdepresszió, megvonási tünetek
Benzodiazepinek	
Triciklikus antidepresszánsok	
Fenotiazinok	a termoreguláció zavara

2. ábra A humán teratogén gyógyszerek

### 1.3.3. A dózis-hatás összefüggés

A teratogéneknek mindig van egy küszöbdózisa, és csak e felett képesek CA-t okozni. Például a röntgensugár esetében ez 150 sugáregység (korábban rad, később Gy). Egy fog röntgenvizsgálatakor vagy a tüdő röntgenszűrésekor a dózis még az 1 egységtől is több nagyságrenddel elmarad. Sőt, egy-egy hasi diagnosztikai röntgenvizsgálat értéke sem szokta a 10 egységet meghaladni. Mégis, még fogröntgen és tüdőszűrés után is ajánlják némelykor a terhesség megszakítását.

Szerencsére kevés humán teratogén gyógyszer ismert. Ezek alkalmazásakor is nagyon fontos azonban a dózis, amit jelentősen meghatároz a bevitel módja. Nyilvánvalóan a parenterális kezelés jelenti a legközvetlenebb hatást, ezt követi az

orális alkalmazásuk. A bőrön és a nyálkahártyákon felszívódó gyógyszerek mennyiség már olyan minimális, hogy a magzatban általában ki sem mutatható.

### 1.3.4. A kockázat nagysága

Nem ismerünk olyan teratogént, amelyik mindig CA-t okozna. Éppen ezért minden teratogén értékelésekor meg kell határoznunk a CA-t okozó hatásának a valószínűségét, amit *teratogén kockázatnak* nevezünk. Az 50% feletti kockázatot nagyon súlyosnak, a 20% feletti kockázatot súlyosnak, a 10% feletti kockázatot közepesnek mondjuk. Az érvényben lévő szabályozás szerint 10% feletti kockázat lehetőséget kínál a terhesség orvosi indikáció alapján történő megszakítására a 12. gesztációs hétig. A 10% alatti kockázat alacsony, az 5% alatti pedig nagyon alacsony.

A bizonyított és lehetséges humán teratogén gyógyszerek kockázata általában alacsony, vagyis 10% alatt van (3. ábra) [14].

<b>Gyógyszer</b>	<b>Kockázat*</b>
<i>Nagy kockázat</i>	<i>(25% felett)</i>
Contergan (thalidomid)*	75%
<i>Közepes kockázat</i>	<i>(10–25% között)</i>
Roaccutan (isotretinoin)	25%
Syncumar (acenocoumarol)	20%
Andriol, Danazol stb. (androgének)	20%
Tetran B* (oxytetracyclin)	20% (?)
Syntestrin* (szintetikus ösztrogén)	15%
Byanodine, Cuprenil* (penicillamin)	15%
Neotigason (etretinat)	10%
<i>Kis kockázat</i>	<i>(2–10%)</i>
Ptimal* (trimetadion)	5%
Citosztatikumok (Busulfan, Cytosan stb.)	5%
Diphedan (phenytoin)	3%
A-vitamin (napi 25 000 IU felett)	3%
Methotrexat (folátantagonista)	2%
Convulex-Depakine-Everiden (valproinsav)	2%
Cytotec (misoprostol)	2%
<i>Nagyon kis kockázat</i>	<i>(2% alatt)</i>
Stazepin-Tegretol-Neurotrop (carbamazepin)	1%
Hogival*, Limovan*, Limovanil*	
(ösztrogének nagyon nagy adagja)	1%
Lítium-karbonát	1%

3. ábra A humán teratogén gyógyszerek listája [14].

### **1.3.5. Az egyéni érzékenység**

A humán teratogének kockázati értéke (vagyis, hogy nem minden esetben okoznak CA-t még a kritikus időszakban történt alkalmazásuk során sem) elsősorban az individuális érzékenységgel magyarázzuk meg. Az egyéni érzékenység háttérében elsősorban az adott ember genomjának milyensége áll, a teratogenitás vizsgálatok azonban mind a terhes, mind magzat genomja figyelembe veendő. Például a phenytoin esetében egyértelműen igazolták, hogy csak azokban a várandósok magzatjában tudja a jellemző CA-szindrómát előidézni, akik nem képesek kémiai hatóanyagának gyors elbontására. Bizonyára a genetikai hajlam mellett az egészségi állapot, az életmód, az élvezeti cikkek használata, az expozíció módja és sok minden más is hozzájárul az egyéni érzékenységhez, vagy éppen védettséghez.

A gyógyszerek teratogenitásának elbírálásakor három csoportot érdemes elkülöníteni. A bizonyítottan humán teratogének nem kívánunk kommentárt, ezért a CA-k kritikus időszakában nem szabad ezeket alkalmazni. A következő csoportba a lehetséges teratogén hatásúak tartoznak, amikor is teratogenitásuk, illetve ezek kockázata még vitatott. Jobb ezek használatától is tartózkodni a terhesek gyógykezelésekor. Végül a harmadik csoportba csupán a teratogenitás gyanújába került gyógyszerek sorolhatók, esetükben egy vagy néhány tudományos publikáció vetette fel teratogenitásukat. Ezek figyelmeztetőek, de az orvosi gyakorlatban ezt még nem kell figyelembe venni, mivel csakis megerősítésük után minősíthetők humán teratogéneknek. E publikációkat a szakirodalom „szignál”-ként (gyanújelzőként) fogja fel, ami a többi szakembert e gyanú megerősítésre vagy éppen cáfolatára kell, hogy ösztönözzön.

### **1.4. A congenitalis anomáliák kórerediti kutatásának vizsgálati módszerei**

A CA-k kórerediti kutatásának három fő irányzatát lehet elkülöníteni.

#### **1.4.1. Az állatkísérletek**

Sajnos a CA-k kutatásában az állatkísérletek csak modellként hasznosíthatók, közvetlen orvosi hasznuk ritkán adódik. A magyarázat sokrétű. Egyrészt az állatok és az emberi faj génállományában ugyan meglepően kicsi az eltérés, mégis a genom szervezettsége és megnyilvánulása alapvetően eltér az emberekben. Míg az állatfajokban a fontosabb betegségek általában a Mendel-szabályok szerinti monolokuszos öröklődésűek, addig az emberi egészség elsősorú közellenségei csaknem mindig a poligénes hajlam és az ezt provokáló környezeti hatások eredői, ezért reájuk a Galton-szabályok érvényesek. Másrészt a magzat fejlődése során a CA-t előidéző teratogének is alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Elég arra utalni, hogy az emberi magzatokban eddig legsúlyosabb CA-tragédiát okozó talidomid patkány-kísérletekben nem bizonyult teratogénnek. Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt acetilszalicilsav (közismert nevén Aszpirin) a vemhes rágcsálók magzataiban gyakran okoz súlyos CA-kat, az emberi magzatokban pedig nem. Így sajnos állítható, hogy a CA-k végső „teszt” objektuma csak az ember lehet.

#### **1.4.2. Klinikai megfigyelések**

Az orvosi hozzájárulás a CA-k kórereditének megismerésében az eset-ismertetéseknek (un. kazuisztikáknak), a klinikai beteganyagok feldolgozásának és a kettős-vak ellenőrzött kutatásoknak (un. randomizált kontrollált kutatásoknak = RCT) köszönhető. Az eset-ismertetések azonban általában olyan kiragadott és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatóak. A klinikai beteganyagok feldolgozásakor általában két nehézséggel kell szembesülni. Az egyik a kiválasztottságukból („selection bias”) adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek. A másik gond, hogy kórházi beteganyagokhoz nagyon nehéz megfelelő kontrollt találni. A klinikai kutatás legmagasabb szintjét jelentő RCT-re várandósokban pedig általában nem kerülhet sor etikai okokból. Így elismerve, hogy a CA-k kórokainak megismerésében a jó szemű és felkészült orvosoknak komoly a szerepük, semmiképpen sem tagadhatók e klinikai megközelítésnek a korlátai

### 1.4.3. Az epidemiológiai kutatások

Az epidemiológia, vagyis a „járványtan” a tömegméretű járványok értékelésére kidolgozott módszertan volt, amelyet azután a XX. században kiterjesztettek általában a betegségek „természetrájának” és okainak jobb megismerésére. Lényegében megfelelő (vagyis kellő esetszámú és a népeiséget reprezentáló) mintában történik az adott betegségcsoport kutatása. Az epidemiológiai megközelítésnek három szintje van:

a./ A *leíró* (deskriptív) epidemiológia.

Ilyenkor lényegében az adott betegség(ek) előfordulásának, valamint demográfiai (nem, életkor, stb.) jellemzőinek a meghatározására törekszenek.

b./ Az *analitikai* epidemiológia

Ez a megközelítés már az adott betegség(ek) kórokainak a feltárására hivatott. Leggyakrabban a CA-s esetek és megfelelő kontrolljaik édesanyjának terhesség alatti eseményeinek összehasonlítására törekszünk, de más megközelítések (un. kohort vagy record-linkage) is ismertek.

c./ A *katasztrófa* epidemiológia

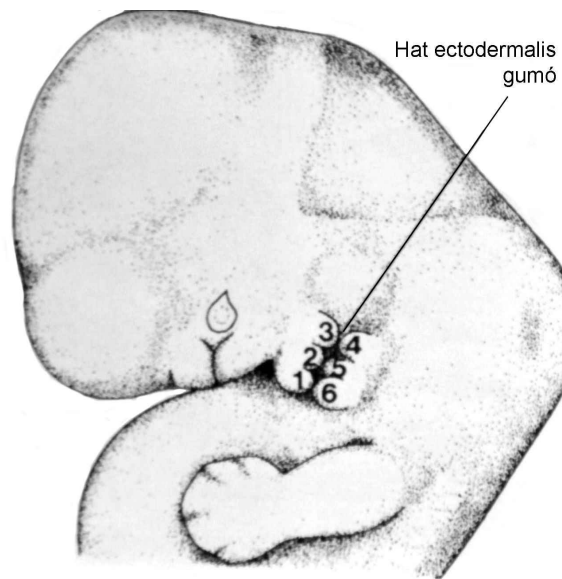
E kevésbé ismert kutatás a természet (pl. földrengések) vagy az emberiség (pl. Hirosimában és Nagaszakiban ledobott nukleáris bombák, vagy a csernobili atomreaktor-baleset) okozta különleges katasztrófákban, esetleg az ember önmagának okozott bajai (öngyilkossági kísérletek) teremtette helyzetekben törekszik bizonyos ártalmas hatások következményeinek a felmérésére.

Az epidemiológiai módszerek hasznosítására két különböző megközelítés kínál lehetőséget. Az egyiket a szakirodalomban *ad hoc epidemiológiai kutatásoknak* nevezik, amikor is valamilyen hipotézis igazolására vagy elvetésére szerveznek ilyen jellegű tudományos vizsgálatot. A másikat azok a *közegészségügyi rendszerek* képezik, amikor is nyilvántartásokat (un. regisztereket), felügyeletet (un. surveillance-okat) és monitorokat hoznak létre valamely népesség folyamatos epidemiológiai értékelésére.

#### 1. 4.4. A külső fül CA-k rövid embriológiai háttere

*A külső fül, a középfül, valamint a belső fül - bár mind anatómiailag, mind funkcionálisan egységet képeznek - fejlődéstanilag különböző eredetűek.*

A külső hallójárat az első-külső zsigeri barázdából fejlődik ki. A barázda külső nyílását veszi körül az a hat ectodermális gumó, melyekből a fülkagyló alakul ki. Három gumó elöl, három pedig hátul helyezkedik el (a hátul lévők a 2. zsigeri ívhez tartoznak) (4. ábra).



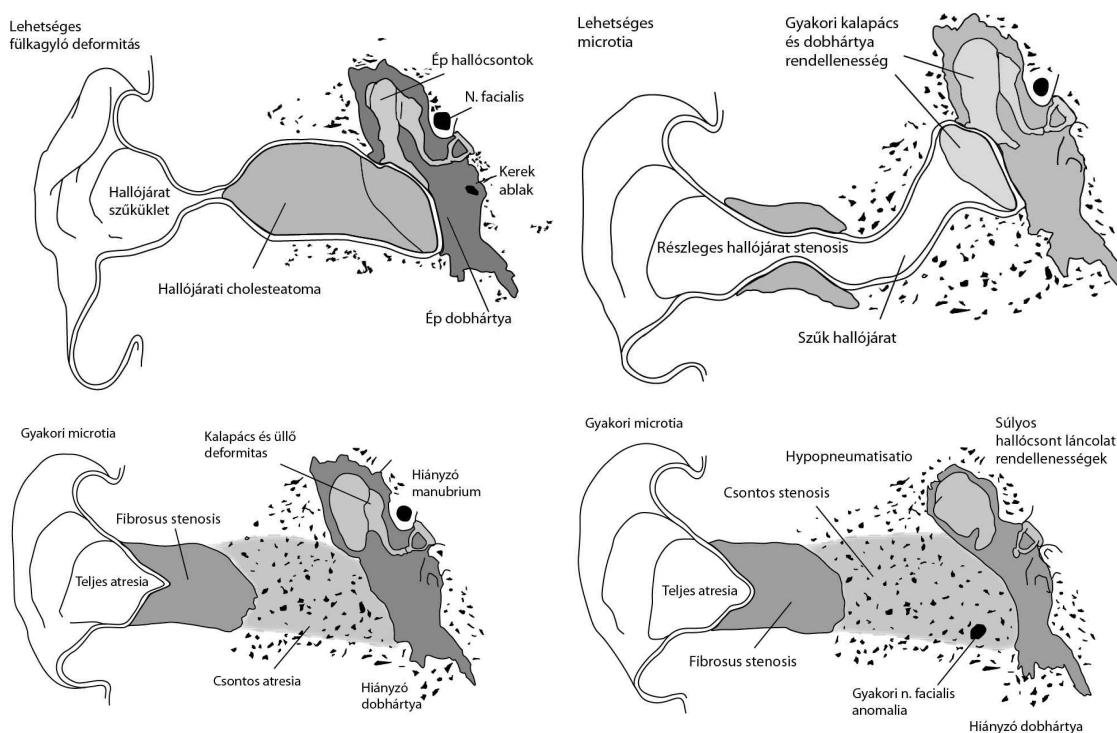
4. ábra A fülkagylót adó kezdemények 3 hetes embrionális korban [15]

A dobhártya az első zsigeri barázdának megfelelő membrana obturans. A 2. magzati hónapban az első-külső zsigeri barázda mélyülni kezd, kialakul a külső hallójárat külső 1/3-a. Ezt követően a 3. magzati hónaptól epithelialis sejtek egy csoportja kezd vándorolni a külső hallójárat cső mediális végétől a garattasak irányába, melyekből kb. a hetedik magzati hónapban (miután már kialakult a teljes belső-, és középfül és a fülkagyló) kialakul a dobhártya és a külső hallójárat belső 2/3-a.

A harmadik magzati hónapban alakul ki az os tympanicum.

Ha az első trimeszterben éri a magzatot bármely károsító hatás, akkor az I. és II. kopolyútvonal fejlődési zavarának következményeképpen a külső-és középfül komplex fejlődési rendellenessége jön létre (például a Treacher-Collins szindróma) [16].

Amikor mindez a 21. gesztációs hét környékén történik, akkor az epithelialis lefűződés nem lesz teljes. Részleges vagy teljes atresia alakulhat ki (3. ábra) [17].



3. ábra A külső hallójárat lehetséges fejlődési zavarai Carey szerint [17]

Születéskor a külső hallójárat csontos része még fejlődésben van, ezért a hallójárat egyenes és rövid. A dobcsont végleges alakját csak a 3. életévben éri el, a csontos hallójárat felső falát alkotó pikkelycsont és processus mastoideus fejlődése pedig serdülőkorban fejeződik be.

A középfül nyálkahártyája az elülső garattasak (zsigeri ív) endodermális hámból lesz, melynek egy része a garattal való összeköttetést biztosítja, e részből fejlődik ki a tuba auditiva. A hallócsontok közül a malleus és az incus rövid nyúlványa az 1. kopolyúív porcából (Meckel porcból), míg a stapes és az incus hosszú szára a 2. kopolyúív porcából (Reichert porcból) alakul ki.

A labyrinth block, a külső fül, és a középfül fejlődése egymástól különállóan történik. Ezért pl. a hallójárat atresiához gyakorta társuló középfül-rendellenességek mellett a cochlea általában ép. [15,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27].

A microtia sokkal gyakoribb, mint az anotia [28,29,30,31]. Egyértelmű összefüggés mutatható ki a microtia súlyossága és a hallójárat atresia előfordulási gyakorisága között [32,33,34,35].

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

A külső fül közepes gyakoriságú fejlődési rendellenességeinek kóreredete kevésbé ismert, ezért az optimális orvosi megoldásnak tekinthető megelőzésükre nincs mód. Így csak a lehetséges hallás rehabilitációra és a sebészi, vagy egyéb esztétikai korrekciójukra vállalkozhatunk, több-kevesebb sikerrel. Ph.D. témám célja ezért a fül CA-k kóreredetének vizsgálata volt, hogy a kórokok felismerése révén elősegíthessük megelőzésüket.

### **2.1. A CA születés kori gyakoriságának megállapítása Magyarországon.**

Célul tűztük ki azon magyar esetek epidemiológiai jellemzőinek leírását, akik izolált vagy multiplex-szindrómás külső fül abnormalitással születtek. A külső fül CA születés kori gyakoriságának vizsgálata Magyarországon előkészít egy populáción alapuló eset-kontroll tanulmányt, amely feltárja a lehetséges oki tényezőket a microtia/anotia eredetében.

A mi anyagunknak a Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) [36] és a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) populációra alapozott adatbázisa az erőssége az etnikailag homogén magyar (kaukázusi) populációban. További erőssége a végső CA diagnózisok jó validitása, mert ezeket a diagnózisokat orvosi jelentésekre alapozták, de a VRONY-ban ellenőrizték és később, ha szükséges volt a FREKF-ben módosították, az újabb keletű orvosi vizsgálatok alapján, és gyakran kiegészítették az esetek szakorvos általi személyes vizsgálatával.

Első lépésben meg kellett határoznunk a tisztázási eljárást, a diagnosztika kritériumait. Azon kívül meg kellett határoznunk a veszületett külső fül CA- k előfordulását, azaz születés kori gyakoriságukat.



## **2.2. A külső fül CA-k kiértékelése.**

Kiértékeljük a CA összetevőként microtia/anotia-t is magába foglaló, nem besorolt multiplex veleszületett rendellenességeket, abból a célból, hogy megállapítsuk más, egymással kapcsolódó CA összetevők karakterisztikai mintáit és, hogy megkíséreljük egy úgynevezett regiszter diagnózis felállítását a kapcsolt CA-k mintái alapján, illetve, hogy ösztönözzük egy nemzetközi regiszter létrehozását a microtia/anotia-t magába foglaló, nem besorolt, multiplex CA esetekre.

Megkíséreltük a CHARGE asszociáció [37,38,39,40] regiszter diagnózisának felállítását a nem besorolt, többszörös, több szervrendszert is érintő veleszületett rendellenességeknél amelyek anotiával/microtiával jártak együtt, a komponens CA-k alapján, ami nagyon nehéznek bizonyult a ritka és nagyon jellegzetes komponens CA-k miatt, mint például a choanalis atresia és a colobomak.

Távolabbi célkitűzésként fontosnak tartjuk az ezzel foglalkozó orvosok továbbképzését, hogy korábban körülhatárolt CA-szindrómákat és CA-asszociációkat észrevegyenek és diagnosztizáljanak. A CA-entitások felismerése etiológiájuk jobb megismerésében segít és ez a tudás az egyik kritériuma annak, hogy az újból előfordulás kockázatát meg lehessen becsülni. A genetikai konzultáció során és általában a specifikus CA-szindrómák megelőzésében (pl.: a Fetalis Varicella Betegségben az olyan potenciálisan terhes nők vakcinációja a megtermékenyítés előtt, akik korábban nem estek át varicella betegségen, vagy vakcináción). Végezetül pedig fontos tudni, hogy az MCA-entitások a humán teratogének legérzékenyebb indikátorai.

## **2.3. Az külső fül CA-k lehetséges teratogén és genetikai okainak feltárása.**

Elemeznünk kellett a külső fül izolált és multiplex rendellenességével született egyének édesanyjainak különböző expozícióit, valamint ezen rendellenességek családi halmozódását.

Eset-kontroll vizsgálataink a FREKF nagyszabású adatbázisán alapulnak, mivel ezekből az adatokból meg lehet ítélni a magzati fejlődést és a szülés kóros kimenetelét,

pl. koraszülést vagy alacsony születési súlyt. Vizsgáltuk a lehetséges teratogén tényezőket valamint a microtia/anotia közti lehetséges összefüggéseket.

#### **2.4. Az anyák terhesség alatti megbetegedéseinek és a gyermekek külső fül CA fokozott kockázata közötti összefüggés vizsgálata.**

Cél volt a terhesség jellemzőinek és a szülés lefolyásának kiértékelése olyan újszülött gyermekek esetében, akik izolált fül fejlődési rendellenességgel születtek, azon belül főleg microtia/anotia eseteivel, illetve olyan, nem osztályozott multiplex fejlődési rendellenességgel, ami microtiával, illetve anotiával jár együtt. Az anyák szocioökonómiai helyzetét a családi állapotuk és a foglalkoztatottságuk alapján terveztük meghatározni.

#### **2.5. Az anya gyógyszeres kezelése és a gyermekben kialakuló külső fül CA fokozott kockázata közti összefüggés vizsgálata.**

Meg kellett határoznunk a különböző gyógyszeres kezelések gyakoriságát, összehasonlítva az izolált és multiplex syndromás fül-rendellenességgel rendelkező gyermekek anyai, illetve az illesztett („match-elt“) és defektusoktól mentes, összes kontroll anyai, továbbá az egyéb rendellenességekkel rendelkező beteg kontroll gyermekek anyai esetében a VRONy nagyszabású, népesség-alapú adatbázisában.

### 3. VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER

A CA-k területén két valódi „hungaricum” áll rendelkezésünkre, az egyik a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF), másik a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONy). A Ph.D. értekezésemben összefoglalt kutatások e két rendszer anyagára alapozódnak, ezért ezek anyagát és módszertanát be kell mutatnom.

#### 3.1. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete

Dr. Czeizel Endre az Egészségügyi Minisztérium támogatásával az 1979. évi próba vizsgálatok után 1980. január 1-vel létrehozta a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletét (FREKF-ét).

#### 3.2. Vizsgálati anyag

A FREKF-ben három vizsgálati csoportot értékelnek:

I. A CA-val sújtott *eseteket* a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából (az un. VRONy-ból) választják ki.

A VRONy-t lényegében 1962-ben hozták létre, mivel az Egészségügyi Minisztérium rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig felismert CA-k bejelentésére és ez 1970-től az Országos Közegészségügyi Intézetben, Dr. Czeizel Endre vezetésével működött.

A CA-s esetek bejelentése *több forrásból* történt, ezek közül három volt a legfontosabb: (I) A *szülész* szakorvosok, mivel Magyarországon lényegében minden szülés kórházban, az ő felügyeletük mellett történik. (II) A *gyermekgyógyászok*, akik egyrészt a nagyobb szülészeti intézmények neonatológusaként minden újszülöttet megvizsgálják, másrészt a CA-s esetek ellátása később gyermekgyógyászati intézményekben (beleértve a sebészeteket, kardiológiákat, ortopédiákat, stb.) történik. (III) Ha CA-s újszülött-csecsemő elhunyt, kötelezően boncolásra került, így a

*kórbonctani* intézményektől a szükséges információk megkaphatók voltak. E három legfontosabb bejelentési forrás mellett elvileg (IV) minden orvos kötelessége a CA-s esetek bejelentése, ha észlelnek ilyeneket, és ennek a körzeti orvosok sokszor eleget is tettek. Mindezeknek köszönhetően volt olyan spina bifidás eset, akit 8 alkalommal jelentettek be. (V) 1984-től még egy fontos bejelentési forrás segítette a VRONy-t, addigra kialakultak Magyarországon a magzati diagnosztikai központok és az ott felismert magzati rendellenességeket is be kellett jelenteni. Így az esetek lehetnek élve- vagy halva szülöttek, illetve a magzati diagnosztika után a terhesség, második, esetleg harmadik trimeszterében megszakításra kerülő magzatok.

A CA-k kiválasztásukkor három szempont érvényesül: Csak azok az esetek kerülnek be a VRONy-ból a FREKF-be, akiknek a születése, illetve a terhesség megszakítása és a bejelentés között három hónapnál rövidebb idő telt el. Ez a rövid időintervallum a diagnózis és az adatkérés között növeli az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást. Így a VRONy-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be, a kimaradottak döntő többségének enyhe CA-ja volt. Nem vették át a VRONy-ból 3 olyan enyhe CA-egységet, amely gyakori, és amelynek a kóreredete elég jól ismert, ráadásul nincs különösebb klinikai jelentősége. Ezek az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlamosok, a congenitalis inguinális sérvések és a nagy haemangiomasok. A génmutációk és a kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down kórt) okozta kórképeket is kihagyták a FREKF adatbázisából, mivel ezek kóroka ismert, ráadásul eredetük a fogamzása előtti időszakra vezethető vissza.

II. A *kontrollok* kiválasztása a Központi Statisztikai Hivatal Népeségnyilvántartási Intézetének segítségével történt, még pedig a VRONy munkatársai által megadott CA-s esetek ismeretében. A kontrolloknak bizonyosan nem volt CA-ja. (Ha véletlenül ilyen került kiválasztásra, őket kihagyták.). Minden esethez általában két ilyen kontrollt „illesztettek”, még pedig a CA-s esetek neme, születési ideje (ugyanazon év, ugyanazon hónapján belül, ugyanazon a héten), és a szülők földrajzi régiója alapján. 1986 és 1992 között minden CA-s esethez három kontrollt választottak, mivel a kontrollok számának növelése javítja a statisztikai elemzés megbízhatóságát. Sajnos 1992 után azonban már nem volt anyagi támogatás a 3. kontroll alkalmazásához.

III. A *rendellenes kontrollokat* ugyancsak a VRONy-ból választották ki, és ők a Down kórosak voltak. A Down kórt okozó 21-es triszómia a fogamzást megelőző számcsökkentő osztódás során bekövetkező hiba következménye, ezért nem állhat kapcsolatban a fogamzást követően a magzatot érő ártalmas hatásokkal. E CA-szindróma miatt ugyanakkor az édesanyákban ugyanolyan emlékezési hatékonysággal lehet számolni, mint a CA-s esetekben, így becsülhető nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezet torzulása (un. recall bias).

### 3.4. Vizsgálati módszer

A szükséges családi, egészségi és vizsgált terhességre vonatkozó adatok begyűjtése is három forrásból történt.

(1) *Orvosilag dokumentált prospektív adatok.*

Minden édesanyának postán küldték ki a kutatás lényegét és fontosságát indokoló levelet. Mellékeltek hozzá egy nyomtatott, gondosan megszerkesztett kérdőívet, a gyakoribb anyai betegségeket és gyógyszereket tartalmazó listát, az önkéntes együttműködésüket igazoló nyomtatványt, valamint az adott CA-val kapcsolatos ismertetőket (amely az édesanya gyermekénél előforduló CA feltételezett kóreredetével, a szükséges kezelésekkel és rehabilitációs eljárásokkal, valamint a következő terhességben a megelőzés lehetőségével foglalkozott), és végül a kért dokumentáció visszaküldésére szolgáló, megcímezett és előre térített válaszborítékot.

Az esetek és kontrollok szüleit megkérték a terhesgondozási könyv és a terhességgel, a szüléssel, valamint az újszülött egészségi állapotával kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (elsősorban zárójelentés) megküldésére. Ezeket 3 héten belül visszaküldték. Magyarországon a terhesgondozáson történő részvétel kötelező, ennek elmulasztásakor a terhes nem kapja meg a szülést követő neki járó anyagi juttatásokat és munkahelyi mentesítéseket. Éppen ezért lényegében a terhesek 100%-a részt vett a terhesgondozásban, még pedig átlagosan 7-szer látogatták meg ezt az orvosi-védőnői intézményt a vizsgálati időszakban. Az első vizitre általában a 6-12. terhességi hét között kerül sor. A terhesgondozó orvosának a terhesgondozási könyvbe kell írnia a terhes betegségeit és az ezzel kapcsolatos gyógyszeres kezeléseket. A

védőnő pedig e könyvecskében rögzíti a fontosabb személyi és szociális adatokat. Nagyon fontos, hogy mindezek az adatok még születés előtt kerülnek kitöltésre, tehát az újszülött állapota erre befolyást nem gyakorol. Magyarországon lényegében minden szülés kórházban történik, így a zárójelentésben az újszülöttek fontosabb adatai benne megtalálhatók.

*(2) Retrospektív anyától származó információk.*

Az édesanyának kiküldött kérdőív, amelynek kitöltését kérték, többek között az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, foglalkozás, életmód), a családi előzményeket, a terhességi komplikációkat, az anyai betegségeket, az anya által szedett gyógyszereket és vitaminokat (pl. folsav) tartalmazta, figyelembe véve a terhesség hónapjait. Minden édesanyát megkértek, hogy emlékezetük felfrissítése érdekében a kérdőív kitöltése előtt olvassa el a mellékelt gyógyszer és betegség listát. Az életmód esetében a cigarettázásra, italozásra és drogozásra voltak tekintettel, de sajnos, mint egy validációs vizsgálat igazolta, ezek az anyai adatok nagyon megbízhatatlanok.

Az édesanyák terhességének vége és az „információs csomag” visszaküldése között az eset csoportban 3,9 + 2,2, a kontroll csoportban 5,2 + 2,9, míg a rendellenes kontroll csoportban 3,5 + 1,2 hónap telt el.

*(3) A nem- válaszolók családlátogatása során szerzett információk.*

A FREKF felhatalmazást kapott arra, hogy a területi védőnőket felkérje az esetek nem-válaszoló anyjának otthoni meglátogatására. Őket a területileg illetékes védőnők keresték fel és segítettek a FREKF munkája keretében használt kérdőív kitöltésében. Ezen túl ellenőrizték a terhesgondozási könyv, szülési zárójelentés és más orvosi dokumentáció adatait és a szükségeseket rögzítették. Sajnos az Etikai Bizottság nem járult hozzá minden nem-válaszoló kontroll édesanya meglátogatásához, mivel szerintük ez zavarta volna a nem CA-s gyermekek családját. Így két validációs vizsgálat keretében közülük csak 200 nem válaszoló és 600 válaszoló édesanyát látogattak meg és szereztek be a szükséges adatokat.

A CA-s esetek 96,3%-ában (84,4% válaszolt levélben. 11,9%-ot a védőnők személyesen látogattak meg) álltak rendelkezésre a szükséges adatok. A kontrollok 81,3%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra pedig 1,7%-ban került sor. A rendellenes kontrollok 95,0%-ában sikerült a szükséges adatokat beszerezni, még pedig 84,0%-ot válaszáadás és 11,0%-ot családlátogatás révén.

Az esetek és rendellenes kontrollok édesanyjának 98,4%-a járult hozzá gyermeke nevének és címének nyilvántartásához. Az erre engedélyt nem adó édesanyák gyermekeinek a nevét és címét törölték a nyilvántartásokból. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

Ph.D. értekezésemben az 1980 és 1996 közötti 17 év adatait értékeltem, mivel ezt követően megváltoztatták az adatgyűjtés módszerét. 1997-től a VRONy-ból kiválasztott minden esetet a védőnők látogatták meg otthon és a némileg módosított kérdőív alapján személyes interjú keretében vették fel az adatokat, természetesen a terhesgondozási könyvet és a többi orvosi dokumentáció adatait is értékelték. Ezt követően a védőnő választotta ki az eset családjához közeli régióban az azonos nemű és születési idejű nem CA-s kontrollt. Dr. Czeizel Endre 1998-ban történt nyugdíjba menetele után ezeknek az adatoknak a teljes feldolgozására még nem került sor, és elmaradtak a szükséges adat ellenőrzések is. Sajnos 2002 után a FREKF már nem is működik.

A 1. táblázatban a FREKF adatbázisát mutatom be, mégpedig két időszakban: 1980 és 1996, illetve 1997 és 2002 között, és természetesen együttesen.

Vizsgálati csoportok	1980-1996	1997-2002	Együtt
Esetek	22 843	7 079	29 992
Kontrollok	38 151	14 448	52 599
Rendellenes kontrollok	834	233	1 067

*1. táblázat. A magyarországi FREKF adatbázisa*

A FREKF számos feladat megoldására hivatott:

1. A legfontosabb az egyes CA-egységek *okainak* kutatása, így pl. az anyai betegségek, gyógyszerkezelések, munkahelyi és más környezeti ártalmak, mint a leggyakrabban érvényesülő teratogén hatások, vagy a családi anamnézis révén az adott CA öröklődésének az igazolása.

2. A FREKF alkalmas a VRONy-nak bejelentet *CA-diagnózisok ellenőrzésére*. Egyrészt a szülőket tájékoztatják a bejelentett CA-ról, és kérik annak megerősítését. Másrészt – és ez a döntő – a bejelentés után eltelt hónapokban további orvos vizsgálatok

történnek, amelyek jelentős mértékben pontosíthatják a CA diagnózist. Így a FREKF a VRONy minőségkontrollja, és segíti az adatok megbízhatóságának javítását.

3. A FREKF révén a szülőkkel felvett kapcsolat segít olyan további *személyi* (pl. foglalkozási) adatok beszerzésében, amelyre a CA-s eset VRONy-nak történt bejelentésekor nem került sor.

4. A FREKF lehetőséget kínál az édesanya *önkéntes hozzájárulásának* megkérésére gyermekük személyi adatainak (név és cím) regisztrálása érdekében. Ennek fejében ígéretet tesznek, hogy a szülőket tájékoztatják az adott CA kezelésében, rehabilitációjában és az ismétlődés kivédésében elért újabb orvosi eredményekről. Sőt, a szülők kérésére 1980-tól évente tíz alkalommal a gyakoribb CA-csoportokban szenvedő gyermekek szüleinek szülői értekezletet is szerveztek, ahol a téma legjobb hazai szakemberei ellenőrizték a gyermek állapotát és válaszoltak a szülők kérdéseire.

5. A FREKF anyaga olyan közkinccsnek tekinthető, amely minden szakembernek kutatás céljából rendelkezésére áll. Éppen ezért eddig egy doktori, valamint több kandidátusi és Ph.D. értekezés témája alapozódott a FREKF különböző témáira. E sorba illeszkedik az én Ph.D. értekezésem is.

A különféle CA-val rendelkező betegeket, ún. „eseteket” a magyar *Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából* (VRONy) választottuk ki.

A szülész orvosoknak a CA esetekről az első posztnatális év végéig jelentést kell tenniük a VRONy számára. A legtöbb esetet szülészek és gyermekgyógyászok jelentik be. Magyarországon gyakorlatilag az összes szülés szülészeti osztályon, orvos jelenlétében zajlik. A gyermekorvosok az újszülött részlegen, vagy különféle általános és speciális (kardiológiai, ortopédiai, sebészeti, fül-orr-gégészeti stb.) osztályon vagy szakrendelőben dolgoznak. A tanulmány ideje alatt a boncolás kötelező volt minden újszülöttkori halál és a halva született magzatok esetében (kb. 80%-ban) is. A patológusok elküldték a boncolási jegyzőkönyv másolatát a VRONy-hoz, amennyiben veleszületett fejlődési rendellenességet találtak a halva született magzatban és halott újszülöttben. 1984 óta a prenatális diagnosztikai centrumokban felfedezett, a terhesség megszakításával vagy anélkül járó magzati fejlődési rendellenességeket is bevonták a VRONy-ba.



Amíg VRONy-ban a veleszületett fejlődési rendellenesség ténye van rögzítve, addig a FREKF legfontosabb feladata az egyes CA-egységek okainak kutatása, úm. az anyai betegségek, gyógyszerkezelések, munkahelyi és más környezeti ártalmak (teratogén hatások), a családi anamnézis révén az adott CA öröklődésére utaló adatok beszerzése.

A CA-kat súlyosságuk alapján három csoportba sorolták: *letális* (ha a rendellenesség halva születést, újszülöttkori halált, vagy az esetek több mint 50%-ban a terhesség megszakítást eredményez), *súlyos* (orvosi beavatkozás nélkül fogyatékossgot, vagy halált okoz) és *enyhe* (a CA orvosi beavatkozást igényel, de jók az életkilátásai) [13]. A halálos és súlyos CA-k együttesen képezik a major CA-kat.

A kóreredit alapján két fő kategóriát különböztettek meg a CA esetekben: *izolált* (csak egy szerv/szervrendszer érintett) és *multiplex* (két, vagy több CA együttes jelenléte egy személyben, melyek legalább két külön szervrendszert érintenek). Tehát a többszörös CA esetek kettő, vagy több CA komponenssel érintettek, minor anomáliákkal vagy azok nélkül [5]. A VRONy-ban a minor anomáliákat, vagy a súlyos orvosi, vagy kozmetikai következmény nélkül járó morfológiai variánsokat is rögzítik, de ezeket kizárják a különböző CA arányok becsléséből, viszont a többszörös CA-k kiértékelésénél számításba veszik. Sajnálatos módon a kromoszóma aberrációkkal járó eseteket csak név szerint jelentették anélkül, hogy a CA összetevőket és minor anomáliákat említenek (pl.: 21-es triszómia/Down-szindróma, 13-as triszómia/Patau-szindróma és 18-as triszómia/Edwards-szindróma). Hasonló probléma adódott a major gén mutációk okozta CA-szindrómák jelentése esetén is (pl.: Treacher-Collins-szindróma, Goldenhar-szindróma). A fül CA-kat, mint a többszörös CA-k komponenseit egy speciális osztályozási rendszer szerint kódolták a VRONy-ban [5].

Az izolált CA kategória három csoportot tartalmaz: (i) *egyszerű* pl.: microtia, szűkület (stenosis), vagy a külső hallójárat hiánya (atresia/agenesis) nélkül, (ii) *összetett* pl.: anotia a külső hallójárat szűkületével vagy hiányával és (iii) *szekvencia* pl.: fül deformitás, amely a vese agenesisének másodlagos következménye a Potter-féle oligohydramnion szekvenciában.

Elméletileg a multiplex CA-k is három csoportra oszlanak: (i) *CA-szindrómák* (pl.: Treacher-Collins-szindróma), (ii) *CA-asszociációk*, vagyis CA-k felismerhető mintái, jelenleg ismeretlen okból (pl.: CHARGE-asszociáció) és (iii) a *CA összetevők*

*random kombinációja* pl. a *microtia hypospadias*issal [40]. A multiplex CA-k legnagyobb részét még nem azonosították a klinikai gyakorlatban, így a random kombinációktól való elkülönítésük nem lehetséges. A nem besorolt, multiplex CA csoportba (UMAM) a random kombinációjú CA komponensek és a nem azonosított multiplex CA-k tartoznak bele [25].

Ezeket a nem besorolt, multiplex fejlődési rendellenességeket a CA összetevők száma és mintázata alapján értékeltük ki (1. táblázat).

A CA esetek teljes (megszületett és magzati) előfordulási aránya a terhesség második trimeszterétől egy éves korig 35 volt 1000 *informatív újszülöttből* a VRONy-ban 1980 és 1996 között [4]. Az informatív újszülött jelentése: élve született újszülött, halva született magzat és elektív módon befejezett terhességből származó malformált magzat. A major CA-k körülbelül 90%-át rögzítették a VRONy-ban a vizsgált ideje alatt .

A CA eseteket a FREKF számára a VRONy-ból választottuk ki , de volt három kizárási kritérium: (i) három hónappal a születés vagy terhesség befejezés után jelentett esetek, (ii) három enyhe CA-val rendelkező eset (a csípő veleszületett dysplasiája, lágycsér és óriás haemangioma) és (iii) a CA-szindrómás esetek, melyek major gén mutációk, vagy ismeretlen eredetű kromoszóma aberrációk eredménye.

Sajnálatos módon a külső fül CA-k diagnózisa a VRONy eseteiben nem volt megbízható , ezért külön erőfeszítésekre volt szükség ahhoz, hogy a valódi anotia és *microtia* eseteket elkülönítsük a társuló CA komponensektől. A FREKF funkciója segített célunk elérésében.

A FREKF-ben az esetek édesanyáit egy részletes magyarázó levélben kértük meg arra, hogy küldjék el a gyermekük CA-val összefüggő *orvosi dokumentációját* (kórházi zárójelentését). Ha az édesanya nem válaszolt, a helyi védőnő meglátogatta otthonában, hogy beszerezze a szükséges adatokat. Továbbá a gyerekek szüleikkel együtt meghívást kaptak egy otológiai vizsgálatra, hogy a szokatlan fül CA-kat kiértékelhessük.

Az orvosilag észlelt fül CA-k diagnózist először a VRONy-ban ellenőriztük és később, amennyiben szükséges volt módosítottuk a FREKF-ben az orvosi vizsgálatok alapján.

Az anotia és *microtia* osztályozása kisebb módosításokkal követte a fül CA-k tudományos beosztását [22,23,41]:

*Regiszter diagnózisokat* vezettünk be a FREKF-ben néhány jól definiálható CA-szindróma és CA-asszociáció esetében ezen szindrómák és asszociációk kardinális CA összetevői alapján és/vagy a CA összetevők mintázata alapján. Ezeket a regiszter diagnózisokat használtuk az UMAM esetekben is (2. táblázat).

Először chi-négyzet próbát alkalmaztunk, hogy összehasonlítsuk az UMAM esetekben a számított és a talált CA összetevők számát, de később ezt a kalkulációt megismételtük Khoury és mtsai [42] által ajánlott módszerrel.

Jelen tanulmányban a FREKF 1980 és 1996 közötti adatbázisának kiértékelése történt meg. Az adatgyűjtés 1997-ben megváltozott (minden édesanyát a regionális védőnő látogat meg), és az új adatok validálása nem történt meg az analízis idejében.

## 4. EREDMÉNYEK

Magyarországon a fül CA-k értékelésére a VRONy és a FREKF anyagában még nem vállalkoztak. A rendelkezésemre bocsátott anyagban minden egyes fül CA-s esetet és kontrolljait külön értékeltem. Ennek során mindent megtettem a diagnózisok pontosítása érdekében, ha szükséges volt a betegek személyes vizsgálata révén is. Szükséges volt a fül CA-s esetek újszerű osztályozására is, mivel a BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) erre nem tűnt optimálisnak.

### 4.1. A fül CA-k diagnózisa és osztályozásuk

Az adatok feldolgozásakor a fül CA-k osztályozásához a humán teratológia korábban összefoglalt alapelveit vettem figyelembe. De elsődlegesen meghatározó szempont kellett legyen a csoportosításban a tény, hogy a FREKF jelentő orvosai szülész- nőgyógyász, neonatológus gyermekorvos, patológus, és általános orvos kollégák voltak, akik értelemszerűen nem rendelkeztek speciális fülészeti diagnosztikai ismeretekkel, így jelentésük elsősorban a fülkagyló hiányára vagy csökevényes voltára korlátozódott. Ezért fül-orr-gégésként „megkötve kezeimet” csak az adatokból egyértelműen tisztázható szempontok alapján kellett a statisztikai elemzések céljából szükséges csoportokat meghatározni. Hangsúlyoznom kell, hogy a fülészeti szempontból korrektebb osztályozás meghatározására adatok nem álltak rendelkezésre! Így a külső fül egyéb számtalan fejlődési anomáliái, úgymint a hallójárat stenosisa vagy atresiaja, vagy akár a praeauricularis fistulák számtalan megjelenési formái, vagy a fülkagyló minor alaki malformatiói nem kerülhettek a statisztikailag valid tartományba, így jelen értekezésben nélkülözni kellett ezek tanulmányozását.

És bár a későbbi elemzésekből kiderül, hogy a vizsgált kóroki tényezők kiváltó okai lehetnek mind az izolált, mind az említett rendellenességekhez társuló microtia és anotia a statisztikai vizsgálatokhoz *egységesen értékelhető* osztályozást kellett meghatározni a rendelkezésre álló adatokból. Így értekezésünkben *a külső fül CA-k közül a microtia/ anotia, ehhez társuló komplex rendellenességek, és a multiplex fül CA-k kerülhettek kiértékelésre.*

Klinikai és tudományos szempontból meg kell különböztetni az *izolált* és a *multiplex* (ún. „szindrómás”) *anotiát és microtiát*. A multiplex anotiában és microtiában a társuló CA összetevők meghatározzák a betegek életkilátásait és életminőségét a hallásvesztés szempontjából. A gyakori izolált fejlődési rendellenességeket genetikai prediszpozíció és környezeti faktorok trigger hatásai okozzák [6], míg a multiplex CA-kat kromoszóma rendellenességek, major gén mutációk és teratogének váltják ki [5]. Ez az általános szabály a disszertációban szereplő CA-csoport eredetére vonatkozóan nem bizonyított, mert az izolált anotia és microtia etiológiája legtöbb esetben ismeretlen [18, 19, 29]. Továbbá a veleszületett többszörös fejlődési rendellenesség részeként rögzített anotiás és microtiás esetek csak egy kis részében körvonalaztak, azonosítottak speciális CA-szindrómákat, ennek következtében a csoport nagyobbik része az *anotiával és microtiával előforduló, nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenesség* csoportjába (UMAM) tartozik.

Célkitűzésünk volt a populáción alapuló esetkontroll tanulmányunkban, hogy értékeljük az egymással társuló CA komponensek eloszlását az UMAM esetekben, mert (i) a kapcsolódó CA összetevők mintázata segíthet az UMAM esetek eredetének jobb megismerésében. (ii) Emellett megpróbáltunk felállítani egy *regiszter diagnózist* a társuló CA komponensek előfordulása alapján, és (iii) ösztönözni kívántuk az UMAM esetek nemzetközi nyilvántartásának létrehozását, amely segíthet új szindrómák és asszociációk körülhatárolásában, ezek újbóli előfordulási kockázatának becslésében, így jobb esélyt adhat a megelőzésükre.

A magyar *Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének* (FREKF) adatbázisa megfelelőnek bizonyult e célok eléréséhez.

Első lépésként az izolált és multiplex fül CA-kat különítettem el.

I. Az *izolált külső fül CA – k* következő osztályozását tartottam helyesnek:

I.1. Microtia I. típusa: a fülkagyló a szokásosnál kisebb, anatómiai elváltozás nélkül.

I.2. Microtia II. (enyhe) típusa: kisebb fülkagyló, anatómiai elváltozásokkal, a külső hallójárat megvan, de lehet abnormis.

I.3. Microtia III. (súlyos) típusa: a külső fülkagyló csökevényes, porc nélküli, külső hallójárat nyílása nem látszik/hallójárat nincs.

I.4. Anotia: a külső fülkagyló teljes hiánya, és a külső hallójárat nyílása nem látszik/hallójárat nincs.

I.5. Komplex fül CA: microtia/anotia a középfül CA-ival társul, illetve egyik oldalon anotia, a másik oldalon microtia fordul elő.

## II. A *multiplex fül CA*-k esetében:

II.1. felismert CA-szindrómákat és

II.2. nem-azonosított *multiplex CA*-kat különítettem el, az utóbbiakat a komponens CA-k száma alapján értékeltem.

Teratológiai szempontok alapján a fül CA-k esetében is szükséges ezt az osztályozást tovább finomítani.

## III. Az *izolált fül CA-k* csoportjába is három alcsoporttal érdemes számolni [6].

III.1. Az egyedüli CA lényegében egy jól körülhatárolható CA-t jelent, ilyen pl. a ritka enyhe microtia, amely nem jár a külső hallójárat szűkületével.

III.2. A szekvencia azt jelenti, hogy elsődleges CA-hoz szinte törvényszerűen társulnak másodlagos CA-k, ezért az utóbbi nem tekinthető önálló CA-nak. Ilyen ritkán fordul elő a fül CA-k között. Anyagomban a Potter-szekvenciát találtam ilyennek, amikor is a vese agenesis miatt kialakuló amnion-folyadék hiány miatt a fülkagyló súlyosan deformálódott.

III.3. A komplex CA-k valamely szervben belüli CA-k kombinálódását jelentik. A súlyos microtiák és anotiák mind ide tartoztak, mivel a hallójárat CA-i (stenosisa vagy atresiája) mindig, míg a középfül CA-i ritkán társultak velük.

## IV. A *multiplex CA-k* több különböző szerv vagy testrész CA-inak a társulását jelentik. Ezen belül is három alcsoportot érdemes elkülöníteni[5].

IV.1. CA-kórképek („szindrómák”) háttérében kromoszóma aberrációk

(csaknem minden kromoszóma CA-szindrómában érintettek a fülkagylók is), génmutációk (számos ilyen ismert, itt csak Treacher-Collins szindrómára utalok) és teratogének (legtípikusabb példája a Roaccutan gyógyszer).

IV.2. A CA-asszociációk létrejöttkor a CA-k társulása bizonyosan nem véletlenszerű, de az ok még nem ismert. A vizsgálati tervemben még ide soroltam a CHARGE-asszociációt, de közben igazolták monolokuszos genetikai eredetét.

IV.3. Végül különböző CA-k véletlenszerű kombinációjával is számolni kell, ilyen lehet pl. a microtia és hypospadiasis együttes jelentkezése.

IV.4. A CA-szindrómák és CA-asszociációk többségét még nem azonosították, illetve a klinikumban nem ismerjük fel a korábban leírt CA-szindrómákat és CA-asszociációkat. Így nem különíthetőek a random kombinációktól, emiatt a gyakorlatban a „nem-azonosított multiplex CA” megnevezést használom én is.

A fül CA-kat is *súlyosságuk alapján* 3 csoportba sorolom be:

*Letális:* ilyen fül CA csak a multiplex CA-k között fordul elő, és halálozást a multiplex CA más komponensei okozzák.

*Súlyos:* a microtia III. típusa, az anotia és komplex fül CA-k, valamint a multiplex fül CA-k többsége ide sorolhatóak.

*Enyhe:* a microtia II. típusa ide sorolható be.

A fülkagyló számos veleszületett fejlődési zavara a *minor anomáliák* közé kerül, ilyen pl. a microtia I. típusa, a fülkagyló helyzeti (pl. szokatlanul alulra helyezett) és ritka kis alaki (pl. Darwin- vagy Mozart fül) anomáliái, valamint preauricularis anomáliák fülkagyló CA-i nélkül. Ők kimaradtak az értékelésből.

Az egyes esetek vizsgálatakor a korszerű epidemiológia alapelvekre tekintettel voltam:

1. A minden fül CA-s esetben ellenőriztem a bejelentett diagnózisok validitását, és számos esetben személyes vizsgálatra hívtam be a komplex fül CA-s eseteket. A családi halmozódást mutató eseteknek pedig Prof. Dr. Czeizel Endre genetikai

tanácsadást ajánlott és az ott megjelentekben is lehetőség nyílt diagnózisuk ellenőrzésére.

2. Igyekeztem a prospektív, orvosilag dokumentált expozíciókat (anyai betegségeket és gyógyszerszedéseket) értékelni, amiket az anyák emlékezet torzítása nem befolyásolt

3. Az expozíciós (gyógyszer, anyai betegségek, stb.) hatásokat mindig a fül CA-k kritikus időszakában, tehát a terhesség második és harmadik hónapjában értékeltem. A terhességi komplikációk és anyai betegségek értékelésében Ph.D. témavezetőm, Dr. Bánhidny Ferenc segítségemre volt.

4. Az adatok korszerű matematikai statisztikai analíziséhez Puhó-Horváth Erzsébet, Ph.D. matematikus segítségét kértem.

5. A közlemények megírásakor igyekeztem a legújabb irodalmi adatokat figyelembe véve elvégezni az összehasonlításokat, hogy megállapíthassam Ph.D. értekezése új eredményeit.

1980 és 1996 között Magyarországon a születések száma 2 147 109 volt. A VRONy-ban összesen 331 UMAM esetet regisztráltak ezen időszak alatt (felsorolás és rövidítés az 2. táblázatban), így a születéskori előfordulása 0,15 volt 1000 informatív újszülöttről. Mindössze 4 esetben fordult elő halva született magzatnál. Prenatálisan diagnosztizált, terhesség befejezését eredményező fül CA-t is magába foglaló multiplex CA esetet nem jelentettek.

21-es triszómiaként 2 840, 13-as triszómiaként 68, 18-as triszómiaként 77 esetet és 131 más kromoszóma rendellenességet rögzítettek a VRONy-ban a tanulmány ideje alatt, de fül CA-kat (pl.: kis fül a 21-es triszómiás esetekben) nagyon ritkán említettek. Hasonló volt a probléma a major gén mutációk esetén is. A 344 CA-szindrómás esetből 11 volt Treacher-Collins- és 4 Goldenhar-szindrómás [43] , de fül CA-t ezekből mindössze 3, illetve 2 esetben említettek. A 136 teratogének által kiváltott CA-szindrómás esetből 24-nek diabeteses embriopathiája és 2-nek Fetalis Varicella Betegsége volt fül CA említése nélkül. Ezeket az esetek kizárták a FREKF adatbázisából, és így a jelen tanulmányból is.

A VRONy 331 UMAM esetéből csak 156 esetet vettünk figyelembe a FREKF adatbázisában. A 331 UMAM esetből 12-t a harmadik posztnatális hónap után



jelentettek a VRONy számára, míg 36 esetnek ismeretlen volt az új címe, így leveleinket nem tudták kézbesíteni. A magyarázó leveleket 283 édesanya kapta meg, de 81 nem válaszolt. A FREKF működésének megfelelően ezeket az anyákat a regionális védőnők otthonukban felkeresték, de 41-en nem kívántak együttműködni. Így 242 UMAM eset adatait értük el. Az orvosi dokumentumok részletes elemzése során 115 esetet elvetettünk az UMAM hiánya miatt, ezek az esetek siketek voltak külső fül CA, középfül CA, izolált anotia és microtia nélkül, illetve csak minor anomáliájuk volt. Az izolált külső fül CA-val rendelkező esetek áttekintése során 29 esetről UMAM igazolódott, melyeket belevettük a tanulmányunkba. Így végül 156 UMAM esetet elemeztünk ki részletesen az ellenőrzött orvosi adatok alapján a külső fül CA-k és a CA összetevők szempontjából.

22 843 informatív újszülöttből 1 349 esetről nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességet rögzítettek a FREKF-ben, így a 156 UMAM eset 0,7%-a az összes CA esetnek, és 11,6 %-a a nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességnek.

A CA komponensek számszerű eloszlását a 156 UMAM esetben és az összes, 1 193 egyéb nem besorolt multiplex CA esetben a 3. táblázat mutatja.

## 2.táblázat Az UMAM esetek CA komponenseinek listája és rövidítései

AA	anális/rectalis csatorna atresia/stenosis
AM	an/microphthalmia
AN	anencephalia
AoSt	aorta stenosis
ASD	pitvari septum defektus
BA/H	mell/mellbimbó a/hypoplasia
BR	branchiogen and nyaki CA (de nem TC)
BU	bupthalmus
CD	congenitalis dysplasia/csípő dislocatio
CF	dongaláb
CH	choanalis atresia
CHD	complex HD
CK	cystikus vese
CL	ajakhasadék
CL/CP	ajakhasadék és szájpadhasadék
CO	coloboma
CoAo	coarctatio aortae
CP	szájpadhasadék
CS	congenitalis hegésedés
CT	congenitalis cataracta
DI	rekesz CA
EA	fül CA
EG	külső nemi szervek CA (de nem SH és UT)
EN	encephalocele
EO	endokrin szervek CA-i
EX	hasfali CA-k, azaz exomphalos/omphalocele és gastroschisis
EY	szem CA (de nem AM és CT)
FH	facialis hypoplasia
FS	arc és koponya CA
HC	clitoris hypertrophia

HD	szív és nagyér CA
HP	holoprosencephalia
HY	congenitalis hydrocephalia
IA	intestinalis atresia/stenosis
IH	congenitalis lágyéksérv
IM	kültakaró CA-k
LD	congenitalis végtag rendellenesség
LH	tüdő a/hypoplasia
LS	könnyrendszer anomáliák
LHH	balszívfél hypoplasia
MC	microcephalia, primer
MH	mandibularis hypoplasia (micrognathia)
MS	izomzat CA (de nem TC)
ND	orr CA
OA	nyelőcső atresia/stenosis tracheo-oesophagealis fistulával, vagy anélkül
OD	egyéb emésztőrendszeri CA-k (de nem OA, AA, IA és PS)
OL	egyéb végtag CA-k (de nem CD, CF, LR, PY és SY)
ON	egyéb idegrendszeri CA-k (de nem AN, EN, HY, MC és SB)
OU	egyéb vizelet elvezető rendszeri CA-k (de nem CK, RA és US)
PC	pterygium colli
PDA	patent ductus arteriosus
PE	pectus excavatum
PH	pseudohermaphroditismus/penis hypoplasia
PS	congenitalis pylorus stenosis
PuSt	pulmonalis arteria stenosis
PY	polydactylia
RA	vese agenesis/dysgenesis
RS	légzőrendszeri CA-k
SA	lép agenesis
SB	spina bifida aperta/cystica
SH	hypospadias (coronalis típus nélkül)
SI	situs inversus

SK	csontvázrendszeri CA-k
SY	syndactylia
TC	torticolli
TE	teratoma és óriás hemangioma
TF	Fallot-tetralogia
TGV	nagyér transzpozíció
UHD	nem meghatározott HD
US	a vizeletelvezető-rendszer obstruktív CA-I
UT	nem leszállt here (a harmadik postnatalis hónap után diagnosztizálva)
VD	csigolya defectus
VSD	kamrai septum defektus

3. táblázat A CA összetevők számszerű eloszlása a nem besorolt multiplex CA esetekben UMAM nélkül és UMAM esetekkel a VRONy adatbázisban, továbbá zárójelben a társuló CA-k számszerű eloszlása, valamint az egy- és kétoldali microtia és anotia aránya

A CA komponensek száma	Nem besorolt multiplex CA, UMAM nélkül		Nem besorolt multiplex CA UMAM esetekkel (a társuló CA-k száma)		Egy-oldali No. %	Két-oldali No. %	Anotia	
	No.	%	No. (No.)	%			No	%
2	794	66,6	36 (36)	23,1	22 91,7	2 8,3	3	8,3
3	213	17,8	41 (82)	26,3	28 75,7	9 24,3	10*	24,4
4	94	7,9	26 (78)	16,7	12 50,0	12 50,0	6*	23,1
5	44	3,7	25 (100)	16,0	11 45,8	13 54,2	10	40,0
6	29	2,4	19 (95)	12,2	8 44,0	10 55,6	5*	26,3
7	10	0,8	5 (30)	3,2	2 40,0	3 60,0	2	40,0
8	7	0,6	1 (7)	0,6	0 0,0	1 100,0	0	0,0
9	2	0,2	3 (24)	1,9	1 33,3	3 66,7	2	66,7
Összesen	1193	100,0	156 (452)	100,0	84** 61,8	52** 38,2	38	24,4

\*egy esetben M-III kombinálódott ellenoldali anotiával

\*\*az oldaliság 20 UMAM esetben nem volt ismert

A rögzített számokban különösen nagy különbségek vannak ( $\chi^2 = 944$ ;  $p < 0,0001$ ). Amíg az egyéb nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességek kétharmadában mindössze 2 CA összetevő szerepel, addig ez az arány az UMAM esetekben csak 23,1% volt. A három, vagy több CA komponens előfordulása sokkal gyakoribb az UMAM esetekben, mint az egyéb nem besorolt multiplex CA-ban. A legnagyobb különbség a 9 CA összetevőjű (9,5:1) és a 6 CA összetevőjű (5,1:1) esetekben volt.

A másik fontos észrevételünk az egyoldali és a kétoldali fül CA-k tükrében az UMAM esetekben az volt, hogy a kétoldali anotia és microtia aránya egyértelmű növekedést mutatott a CA összetevők számának növekedésével (különösen 5 vagy több CA komponens esetén).

A következő lépésben az összes UMAM esetet a CA összetevők száma alapján értékeltük ki (4-9. táblázat). Ezek a táblázatok – az anotia (A) és a microtia (M-I, II, III) mellett - az összes CA összetevő rövidítését (2. táblázat) és a regiszter diagnózisokat is tartalmazzák.

A 4. táblázat a 2 CA komponensű 36 UMAM eset adatait összegzi. A legtöbb fül CA az M-II csoportba tartozik. A társuló CA komponensek között 3 esetben fordult elő congenitalis heg, ezeknek az eseteknek Fetalis Varicella Betegség (FVD) regiszter diagnózisa volt [44]. Másik 3 esetben nyaki cysták, vagy fisztulák voltak jelen, így ezek regiszter diagnózisa BOR (Branchio-Oto-Renalis) dysplasia volt. A nem leszállt here volt a leggyakoribb társuló CA összetevő, ebből az 5 esetből 4-nek microtiája (M-I) volt. Kettő UMAM eset a csecsemő kor alatt halálozott el.

4. táblázat Az anotiát és microtiát is magába foglaló nem besorolt multiplex CA esetek  
(UMAM) 2 CA összetevővel

IN	Fül CA	CA komponens*	Regiszter diagnózis
0145	M-III	BR	BOR dysplasia
0152	M-I	ÚT	
0154	M-II	ÚT	
0416**	M-II	RA	
0434	M-I	ÚT	
0436	M-II	IM(CS)	FVD
0670	M-I	IH	
0714	M-II	OD (microglossia)	
0817	M-II	HD (VSD)	
0901	M-II	OD (pharynx diverticulum)	
0906	M-II	CP (Robin szekvencia)	
0934	M-II	IM (CS)	FVD
1038	A	AA	
1201	M-I	ÚT	
1299	A	OA	
1368	M-II	SY	
1482	M-II	IM (BA/H)	
1495	M-II	PY	
1510	M-III	BR	BOR dysplasia
1533	M-I	ÚT	
1536	M-II	PY	
1540	M-III	BR	BOR dysplasia
1541	M-II	IM (CS)	FVD
1569	A	AA	
1776	M-II	CL/CP	
1788	M-III	MC	

1796	M-II	CL	
1799	M-II	SH	
1818	M-II	SH	
1833	M-II	CHD (VSD+ASD)	
2171	M-II	HY	
2196	M-II	CL/CP	
2202	M-II	SH	
2255**	M-II	CHD (CT+PDA)	
2324	M-II	HD (VSD)	
3010	M-II	CP	
Összesen: 36			

IN - azonosító szám

\*lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban

\*\*csecsemőhalál

A 5. táblázat a 3 CA komponensű 41 UMAM esetet mutatja. 13 esethez tudunk regiszter diagnózist kötni. Ez 3 esetben a Fetalis Varicella Betegség (FVD) volt, ahol a congenitalis heg okozta másodlagos végtag rendellenességek és M-II igazolódott. A Holoprosencephalia (HP) szekvenciát a szem vagy orr CA-kal és anotiával társult holoprosencephalia [45] alapján diagnosztizáltuk 2 esetben. Egy esetben microtiája (M-I) volt a Potter oligohydramnion szekvencia [ részeként. A fennmaradó 7 esetben különböző regiszter diagnózisa volt. Érdeemes megemlíteni, hogy 2 esetben microtiával (M-III) és anotiával (A) ugyanaz a CA (congenitalis hydrocephalia és microphthalmia) társult. Ebben a csoportban 5 újszülöttkori halál fordult elő.



5. táblázat Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA esetek  
(UMAM) 3 CA összetevővel

IN	Fül CA	CA komponens*	Regiszter diagnózis
0520	M-II	LD (felső)+IM (CS)	FVD
0551	M-III	HD (dextrocardia)+PY	
0903	M-III	MC+LD (felső)	
1033**	A	ON(HP)+EY(cyclopia)	Holoprosencephalia- szekvencia
1065	M-II	FS(MH)+IM(BA/H)	
1103**	M-I	RA+CF	Potter oligohydramnion- szekvencia
1106	M-III	FS(FH)+SK(VD)	FAV spektrum
1128	M-II	PY+TE(hemangioma)	
1143	M-III	AA+LD (radialis típus)	Townes szindróma
1209	A	OA+CF	
1322	M-II	MC+UHD	
1444**	A	ON(HP)+RS (az orr hiánya)	Holoprosencephalia- szekvencia
1446	M-II	HD(PDA)+CF	
1505	M-II	EN+CP	
1521	A	SY+EX	
1644	M-II	EY(cryptophthalmus)+UT	Fraser szindróma
1655	M-II	HD(PDA)+CF	
1724	A	OD(cloaca persistens)+IM(BA/H)	
1768	M-III	CHD(VSD+ASD)+ÚT	
1846	M-III	MC+SY	
1898	A/ M-III	EY(CO)+FS(MH)	Treacher-Collins szindróma
1903	M-II	MC+CF	

1916	M-III	CF+PY	
1919	A	HD(VSD)+OA	
2008	M-II	LD(rövidebb felső végtag)+IM(CS)	FVD
2106	M-III	BR(PC)+CP	
2132**	M-III	HD(LHH)+PY	
2181	M-III	SH+SY	
2215	A	CHD(ASD+PDA)+CL/CP	
2235	M-III	HY+AM(micro)	
2240	A	HY+AM(micro)	
2258	M-II	AM(an)+HD(VSD)	
2276	M-II	AM(micro)+OL(arthrogryposis)	
2296**	A	CHD(LHH+PDA)+CL/CP	
2483	M-III	EG(PH)+PY	
2596	M-II	EY(LS)+LD(radialis típus)	LADD szindróma
2738	M-III	BR+OU(vesefúzió)	BOR szindróma
2940	M-II	FS(FH)+LD(felső)	Nager szindróma
3058	M-II	LD(rövidebb)+IM(CS)	FVD
3569	M-III	EG(clitoris hypertrophia)+LD(rövidebb)	
3851	M-II/ M-III	UT+PY	
Összesen: 41			

IN - azonosító szám

\*lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban

\*\*csecsemőhalál

Az 6. táblázat a 4 CA komponensű 26 UMAM esetet rögzíti. 7 alkalommal állítottunk fel regiszter diagnózist. Egy magzat halva született, míg 5 eset csecsemőkorban halálozott el.

6. táblázat Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA esetek (UMAM) 4 CA összetevővel

IN	Fül CA	CA komponens*	Regiszter diagnózis
0413	M-II	SH+UT+IH	
1154	M-II	CL/CP+UT+SH	
1167	M-III	FS(FH)+CP+LD(nagylábujj aplasia)	Nager szindróma
1272	M-I	EN+CP+PY	Meckel-Gruber szindróma
1316	M-II	HY+CHD(VSD+ASD)+PY	
1355***	M-II	HD(LHH)+UT+DI	
1439	M-II	CL+EG(PH)+CD	
1525	A	AA+OU+LD(felső)	
1632***	A	AA+UT+RA	
1664***	M-II	HD(VSD)+RS(CH)+RA/US(hydronephrosis)	CHARGE asszociáció
1895	A	CHD(VSD+PuST)+OA+CF	
1929	A	HY+CHD(VSD+PuST)+OA	
1954	M-II	IA+US(hydronephrosis)+CF	
2045	M-III	CL/CP+SK(PE)+IH	
2116**	M-II	SB+CL/CP+OL(arthrogryposis)	
2187	M-I	BR(PC)+EG(PH)+SK(PE)	Noonan szindróma
2197	M-II/ M-III	UHD+PY+SY	
2229	M-II	EG(PH)+UT+US(ureter stenosis)	
2269	M-II	CP+FS(MH)+ÚT	

2583***	M-III	HD(VSD)+CL/CP+CF	
2671	M-III	FS(FH)+CP+SK(VD)	FAV spektrum
2709	M-III	MC+UT+SH	
3003	A	EY(micro+CO)+FS(FH)+FS(MH)	Treacher-Collins szindróma
3321	M-II	CL+CP+IH	
5747	M-III	HY+UT+CD	
6000***	A/ M-III	ON(HP)+AM(micro)+CL/CP	Holoprosencephaly- szekvencia
Összesen: 26			

IN - azonosítószám

\*lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban

\*\*halott magzat

\*\*\*csecsemőhalál

A 7. táblázat az 5 CA komponensű 25 UMAM esetet összegzi. 10 esetben sikerült regiszter diagnózist rögzíteni. Az újszülöttkori halálozási ráta magas volt ebben a csoportban (6/25, azaz 24%), két halvaszületett magzat mellett.

7.táblázat Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA esetek (UMAM) 5 CA összetevővel

IN	Fül CA	CA komponens*	Regiszter diagnózis
0647	A	HD(VSD)+CP+EG(PH)+TE(sacralis)	
1044	M-II	AM(micro)+RS(laryngealis stenosis)+SY+EG(clitoris hypertrophia)	Fraser szindróma
1081	M-II	MC+HD(VSD)+FS(MH)+CP	Shprintzen szindróma
1196****	A	CHD(ASD+PuSt)+RA+SK(VD+sternum agenesis)+SI	
1296**	M-II	HD(PuST)+BR(PC)+SH+CK	
1352	A	HY+FS(MH)+CL/CP+EG(PH)	
1483	A	MC+EY(CO)+HD(PDA)+RS(CH)	CHARGE asszociáció
1493****	M-II	OD(colon malrotatio)+UT+RA/US(ureter hiánya)+LD(also)	
1542****	A	MC+EY(CO)+HD(TF)+RS(CH)	CHARGE asszociáció
1619****	A	HY+HD(VSD)+CL/CP+US(hydronephrosis)	
1620	M-II	HY+HD(VSD)+EG(PH)+TE	
1645	M-I	HD(VSD)+OL(arachnodactylia)+CF+SK(izületi contracture)	Beal szindróma
1663	M-II	CL/CP+LD(phocomelia)+UT+TE(hemangioma)	Robert szindróma
1718**	A	CP+AA+CF+PY	
1871	M-III	MC+FS(FH)+SK(VD)+LD(felső)	FAV spektrum
1891	M-II	EY(CO)+RS(CH)+CP+EG(PH)	CHARGE

			asszociáció
2136	A	HY+FS(MH)+CL/CP+EG(PH)	
2154***	M-II	HD(dextrocardia)+LH+CL/CP+DI	
2305	M-III	MC+CD+SH+SY	
2493	M-III	CHD(VSD+PuSt)+CP+OD(intestinalis malrotatio)+DI	
2572	A	HD(ASD)+CP(Robin szekvencia)+ÚT+OL(arthrogryposis)	
2655	M-II	HY+FS(MH)+CT+DI	
2689***	M-III	ON(HP)+EY(BU)+CHD(VSD+aorta stenosis)+CL/CP	Holoprosencephalia-szekvencia
2739	M-III	BR+FS(FH)+SK(VD)+EG(clitoris hypertrophia)	FAV spektrum
4232	A	MC+EY(BU+CO)+CL+OL(Sprengel' deformitás)	
Összesen: 25			

IN - azonosítószám

\*lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban

\*\*halott magzat

\*\*\*csecsemőhalál

A 8. táblázat a 6 CA komponensű 19 UMAM eset adatait mutatja. 7 esetben adtunk meg regiszter diagnózist, 4 esetben a FAV spektrum és 2 esetben a holoprosencephalia szekvencia merült fel. A 19 esetből 6 (31,6%) halálozott el az első posztnatális év vége előtt [46,47].

8. táblázat Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA esetek (UMAM) 6 CA összetevővel

IN	Fül CA	CA komponens	Regiszter diagnózis
0110	M-III	FS(FH)+FS(MH)+HD(coarctatio aortae)+OD(hypoglossia)+SK(VD)	FAV spektrum
1100**	A	ON(HP)+AM(micro)+CK+CF+OD((Hirschsprung)	Holoprosencephalia szekvencia
1148**	M-II	HD(VSD)+OA+OD(belek dislocatioja)+US(ureter agensis és vesefúzió)+EX	
1251	M-II	HD(VSD)+CL/CP+UT+PY+EX	
1300**	M-II	MC+CP+OD(epevezeték atresia)+CF+EX	
1302**	M-II	CHD(TGV+VSD+PuST+PDA)+EG(PH)+CD+SK(VD)+TE (hemangioma)	
1317	M-III	FS(FH)+BR(PC)+CHD(ASD+PDA)+UT+SK(VD)	FAV spektrum
1325**	M-III	FS(FH)+FS(MH)+HD(VSD)+CK/US(ureter agensis)+PY	FAV spektrum
1347	M-III	MC+AM(micro)+HD(VSD)+IM(BA/H)+IH	
1530	A/ M-III	AM(micro)+HD(VSD)+AA+UT+PY	
1665	M-II	OD(microcolin)+EG(PH)+US(urethra stenosis)+LD(also végtagok)+IM(BA/H)	
1792	A	FS(FH)+FS(MH)+CL/CP+OD(hypoglossia)+SK(VD)	FAV spektrum

1911	M-III	CHD(VSD+AoSt)+UT+CF+SY+IH	
2112	A	MC+CT+CL/CP+SK(PE)+PY	
2186	M-III	HD(AoSt)+OA+UT+SY+CF	
2254	M-III	CHD(VSD+pericardialis defectus)+CL/CP+UT+PY+IH	
2259**	A	ON(HP)+AM(micro)+RS(ND)+CP+FS(koponya CA)	Holoprosencephalia-szekvencia
2740	A	EY(LS)+BR+OU(óriás vese)+CD+OL(rövid végtagok/ujjak)	
4272	M-III	EY(LS)+HD(VSD)+SH+LD(felső)+SY	LADD szindróma
Összesen: 19			

IN – azonosítószám

\*lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban

\*\*csecsemőhalál



A 9. táblázat a 7 CA komponensű 5 UMAM eset, a 8 CA komponensű 1 UMAM eset, valamint a 9 CA komponensű 3 UMAM eset főbb adatait tartalmazza. 4 esetben rögzítettünk regiszter diagnózist. 1 halva született magzatnál Ivemark-szindrómát valószínűsítettünk. A 9 esetből 4 halt meg a születést követően. Ez a 44,4%-os csecsemőkori mortalitás nagyon magas.

A 156 UMAM esetből 4 (2,6%) halt meg a születés előtt. Ez az érték körülbelül a kétszerese volt a populáció átlagának (ami kb. 1%). A 152 élő újszülöttből 28 (18,4%) halt meg a csecsemőkorban, ez 7%-kal túlhaladta a magyar csecsemőkori mortalitási rátát a tanulmány időszaka alatt.

Az UMAM esetek 2-9 számú CA összetevőinek leírása után a különböző regiszter diagnózisok CA-it mutatjuk be. A 156 UMAM esetből 47-nél sikerült regiszter diagnózist megadni.

9. táblázat Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA esetek (UMAM) 7 8 és 9 CA összetevővel

IN	Fül CA	CA komponens*	Regiszter diagnózis
1079	M-III	AM(micro)+FS(FH)+ CP+LD+EG(PH)+SK(VD) HD(PDA)+UT+SH+CF+SY+EX	FAV spektrum
1499***	M-III		
2092	M-II	EY(CO)+FS(MH)+RS(CH)+RS(ND)+CP+OU(patkó alakú vese)	CHARGE asszociáció
2345***	A	EY(LS)+HD(dextrocardia)+AA+RA+CD+SK(VD)	
2464	A	HY+CT+HD(ASD)+SH+OL(arthrogyposis)+CF	
Összesen: 5			
1246	M-I	MC+AM(micro)+FS(MH)+HD(ASD)+SK(kyphosis) +CF+OL(arthrogyposis)	COFS szindróma

Összesen: 1			
1942**	A/A	EY(BU)+CHD(ASD+VSD)+CL/CP+SI+EG(PH)+RA+SA+TE (hemangioma)	Ivemark szindróma
2627***	M- III	EY(BU)+FS(FH)+BR(PC)+HD(AoSt)+CF+PY+SH+EX	
4370***	A	HD (szív block) + HD (aneurysma) + LH + CP + AA + UT + US (hydronephrosis) + OL (izületi kontraktúra)	
Összesen: 3			

A regiszter diagnózis 9 esetben a Facio-Auriculo-Vertebral is spektrum volt, a két meghatározó CA összetevő (egyoldali microtia - facialis hypoplasia és csigolya defektus) alapján (10. táblázat). 1 eset nem társult csigolya rendellenességgel, így itt a regiszter diagnózis megkérdőjelezhető. 9 esetből 8-nál egyoldali, súlyos microtia és facialis hypoplasia igazolódott. A leggyakoribb csigolya CA a nyaki hemivertebr a volt. 3 esetnek ajak- és szájpadhasadéka, míg 2 esetnek hypoglossiája és 1 esetnek microphthalmiája volt. Az egyéb CA komponensek közé főként a cardiovascularis CA-k és a különféle végtagi CA-k tartoztak. 3 esetben fordult elő genitális CA, ún. clitoris hypertrophia, pseudohermaphroditismus és le nem szállt herék.

10. táblázat Facio-Auriculo-Vertebris spektrum (Oculo-Auriculo-Vertebris dysplasia vagy Goldenhar-szindróma) regiszter diagnózisú esetek adatai

IN	Nem	Arc CA	Fül CA típusa és oldala	Csigolya CA	Szem (nyelv) szájpad CA	Egyéb CA
0110	M	„Facialis hypoplasia”, micrognatia	M-III, egyoldali preauricularis tasakkal	Hemivertebrák, nyaki	Hypoglossia	Coarctatio aortae, dongaláb
1079	M	Malaris hypoplasia	M-III, kétoldali	Csigolyák hypoplasiája	Microphthalmus, szájpadhasadék	Végtag hiány, pseudohermaproditismus
1106	F	„Facialis hypoplasia”	M-III, egyoldali	Hemivertebrák, nyaki	-	-
1317	M	„Facialis hypoplasia”, pterygium colli	M-III, egyoldali	Hemivertebrák, nyaki-mellkasi	-	Complex szív CA (ASD+PDA), le nem szállt herék
1325	M	Maxilla és mandibula hypoplasia	M-III, egyoldali	-	-	VSD, cystikus vese (hydronephrosis), polydactylia
1792	M	Malaris hypoplasia, micrognatia	M-III, egyoldali	Hemivertebrák	Hypoglossia, Ajak és szájpadhasadék	Haemangioma

1871	M	„Facialis hypoplasia”	M-III, egyoldali	Csigolya CA	-	Microcephalia, Végtaghiány
2671	F	Malaris hypoplasia	M-III, egyoldali, preauricularis tasak	Csigolya hypoplasia	Szájpadhasadék	-
2739	F	„Facialis hypoplasia”, nyaki cysta	M-III, egyoldali	Hemivertebrá, nyaki	-	Clitoris hypertrophia

IN – azonosítószám

M - hímnemű

F – nőnemű

6 UMAM esetnél észleltünk CA összetevőként holoprosencephaliát (11. táblázat). Természetesen a regiszter diagnózist a holoprosencephalia jelenléte alapján állítottuk fel. Mind a 6 esetben rendelkezésre állt a boncolási jegyzőkönyv a halálos CA-k leírásával. 5 esetnél szem CA-t észleltünk (microphthalmus, buphtalmus vagy cyclopia). Orr-fejlődési rendellenességet csak 2 esetben említettek, de ajak- és szájpadhasadék 3 esetben fordult elő. Néhány egyéb CA is előfordult ezekben az esetekben, mint járulékos CA. Korábban a fül CA-kat általában nem rögzítették meghatározó CA összetevőként, bár a FREKF 8 holoprosencephalia szekvenciás esetet tartalmaz, és 6-nak fül CA-ja volt (döntően kétoldali anotia). Mindössze 1 esetben jegyezték fel egyoldali anotiát. Egy másik esetnek jobb oldali anotiája és bal oldali microtiája (M-III) volt. 6 esetnél kétoldali microtiát (M-III) észleltek.

## 11. táblázat Holoprosencephalia (HP) – szekvencia regiszter diagnózisú esetek adatai

IN	Nem	HP	Fül CA típus és oldalísága	Szem	Asszociált CA Orr/szájpad Egyebek	
1033	F	A kétoldali	+	Cyclopia	-	-
1110	M	A kétoldali	+	Microphthalmus	-	Cystás vese, dongaláb, Hirschsprung- betegség
1444	M	A kétoldali	+	-	Az orr hiánya	-
2259	M	A egyoldal i	+	Microphthalmus	Orr CA: proboscis Szájpadhasadék	Kopony CA(?)
2689	F	M-III kétoldali	+	Buphthalmus	Ajak- és szájpadhasadék	Komplex szív CA: ASD + aorta stenosis
6000	M	A/M-III kétoldali	+	Microphthalmus	Ajak- és szájpadhasadék	-

IN – azonosítószám

M - hímnemű

F – nőnemű

A 12. táblázat 5 CHARGE-szindrómás UMAM esetet foglal össze (C-coloboma, H-szív, A-choanalis atresia, R-retardált testi és/vagy szellemi fejlődés a központi idegrendszer fejlődési rendellenességével vagy anélkül, G-genitalis, E-fül CA-k). Ezen CA-asszociáció regiszter diagnózisa két kardinális CA összetevőn alapul: choanalis atresia és szem coloboma [37,38]. Mindegyik esetenél choanalis atresiát találtak, 4-nek volt colobomája, 4-nél pedig egyoldali fül CA-t rögzítettek, az anotiától a II. típusú microtiáig.

12.táblázat CHARGE-asszociáció regiszter diagnózisú esetek adatai

IN	Név	Fül CA típusa és oldalisága	Choanalis atresia	Szem	Szív	Genitáliák	Egyéb CA
1483	F	A egyoldali	+	Coloboma	Nyitott ductus arteriosus	-	Micro-cephalia
1542	M	A egyoldali	+	Coloboma	Fallot-tetralogia	-	Micro-cephalia
1664	M	M-II kétoldali	+	-	Kamrai septum defektus	-	Renalis dysgenesis/ hydro-nephrosis
1891	F	M-II egyoldali	+	Coloboma	-	Penis hypoplasia	Szájpadhasadék
2092	M	M-II egyoldali	+	Coloboma	-	-	Szájpadhasadék, orr CA, micrognathia, patkó vese

IN – azonosítószám

M - hímnemű

F – nőnemű

Fetalis Varicella Betegség volt a regiszter diagnózisa 6 esetnek a congenitális bőrheg és az egyoldali microtia alapján (13. táblázat). A 6 esetből 5 édesanyjánál

jelentettek varicella betegséget a terhesség ideje alatt, a harmadik és az ötödik terhességi hónap között. A bőrön lévő, általában heges sebhelyek a fertőzéses eredetű bullózus bőrelváltozások maradványai a magzatban, amelyekhez hypoplasias vagy atrophias csont rendellenességek is kapcsolódhatnak a környező régióban. Ezek a végtag rendellenességek a bőr hegek másodlagos következményei. A magzati bőrléziók a külső fület is érinthetik, amelynek következtében egyoldali és általában enyhe microtia alakulhat ki. Ezeket a pácienseket meghívtuk a Genetikai Tanácsadó Klinikára, ahol hárman megjelentek, és a vizsgálatot követően a diagnózist megerősítettük.

13. táblázat Fetalis Varicella Betegség regiszter diagnózisú betegek adatai

IN	Nem	Fül CA típusa és oldalisága	Társuló CA	Varicella betegség a terhesség alatt (gesztációs hónap)
0436	M	M-II egyoldali	Congenitalis bőr hegek	-
0520	F	M-II egyoldali	Hypoplasias alkar+ Congenitalis bőr hegek	IV
0934	M	M-II egyoldali (heges)	Congenitalis bőr hegek	IV-V
1541	F	M-II egyoldali	Congenitalis bőr hegek	III-IV
2008	M	M-II egyoldali	Rövidebb (atrophias) alkar, congenitalis bőr hegek	V
3058	M	M-II egyoldali	Hypoplasias jobb vállöv: scapula-alkar + congenitalis bőr hegek	V

Végül pedig a 14. táblázat néhány major génmutáció által okozott CA-szindrómát mutat a regiszter diagnózis alapján.

4 esetnek BOR (Branchio-Oto-Renalis) dysplasiája, vagy Melnick-Fraser-szindrómája volt, amelyet a két meghatározó CA komponens alapján határoztunk meg (úm. nyaki cysta/fistula és microtia, preauricularis fistulával vagy anélkül). Ezen CA-szindróma harmadik fő összetevője a vese CA, de ezt csak egy esetben jegyezték fel. Vese CA-t a BOR esetek csak mintegy 15%-ban találtak a későbbi feldolgozás során. Személyesen 2 eset vizsgáltunk meg, akiknél igazolódott a BOR-szindróma [47].

Fraser (cryptophthalmus)-szindrómát 2 esetben igazoltunk a szem CA alapján [48]. A cryptophthalmus rejtett szemet jelent a palpebra fissura teljes vagy részleges hiányával. Gyakran a cryptophthalmus nevet nem ismerik az orvosok, így microphthalmusként írják le. A kétoldali microtia ugyancsak meghatározó ebben a szindrómában [48].

LADD – szindrómát (Lacrimo-Auriculo-Dento-Digitalis vagy Levi-Hollister-szindróma) [49] ugyancsak 2 esetben véleményeztünk 2 CA összetevő (úm. a szem könnyrendszerének és a végtagok radiális típusú CA-ja) alapján. Mindkét esetnek kétoldali microtiája volt. Egy LADD-szindrómás páciens a tanulmány ideje alatt megvizsgáltunk [50].

A Treacher-Collins-szindróma (Mandibulo-Facialis Dysostosis) nagyon jellegzetes arc fenotípussal jár együtt, de a CA leírása néha mégis problémát okoz az orvosoknak. Két esetben kísérletet tettünk regiszter diagnózist felállítani a szem CA, a mandibularis hypoplasia és a főként kétoldali, külső hallójárat atresiával járó anotia és microtia alapján. Mindkét eset meglátogatta a Genetikai Tanácsadó Klinikát, és a diagnózis helytálló volt. Két másik esetben a Treacher-Collins-szindrómát kizártuk.



A Nager-szindróma (Acro-Facialis Dysostosis) némi hasonlóságot mutat a Treacher-Collins - szindrómával, de ehhez a CA-entitáshoz – a kétoldali microtia túl - radiális típusú végtag rendellenesség is társul [2,51,52].

Végezetül pedig 9 különböző CA-szindrómát igazoltunk a kardinális CA összetevők alapján. 8 CA-szindrómában az anotia és microtia CA komponens volt, a kivételt az Ivemark-szindróma jelentette, ahol a fül CA járulékos CA lehet.

14. táblázat Néhány major génmutáció okozta CA-szindróma eseteinek adatai

IN	Nem	Fül CA típusa és oldalisága	Társuló CA	A CA szindrómák regiszter diagnózisa
0145	F	M-III preauricularis tasakkal kétoldali	Nyaki fistula	BOR dysplasia
1510	F	M-III preauricularis tasakkal kétoldali	Nyaki cysta	BOR dysplasia
1540	M	M-III egyoldali	Nyaki cysta	BOR dysplasia
2738	F	M-III preauricular tasakkal kétoldali	Nyaki cysta, fúzionált vesék	BOR dysplasia
1044	M	M-II kétoldali	Microphthalmus, gége szűkület, syndactylia, clitoromegalia	Fraser szindróma (Cryptophthalmus)

1644	F	M-II kétoldali	Cryptophthalmus, nem leszállt herék	Fraser szindróma (Cryptophthalmus)
2596	M	M-II kétoldali	Ductus nasolacrimalis atresia, radialis típusú végtag hiány	LADD szindróma
4272	M	M-III kétoldali	Könnyrendszer aplasia, végtag hiány, syndactylia a felső végtagokon, kamrai septum defektus spontán záródással, hypospadias	LADD szindróma
1898	F	A/M-III kétoldali, külső hallójárat atresiával	Coloboma a felső szemhéjon az alsó szempillák hiányával, mandibularis hypoplasia	Treacher-Collins szindróma (Mandibulofacialis dysostosis)
3003	M	A kétoldali a bal külső hallójárat atresiájával	Microphthalmia colobomával, malaris/facialis hypoplasia, micrognathia	Treacher-Collins szindróma (Mandibulofacialis dysostosis)
1167	M	M-III kétoldali	Arc hypoplasia, szápadhasadék, nagylábujjak aplasiája	Nager szindróma (Acrofacialis dysostosis)
2940	F	M-II Kétoldali preauricularis függelék	Arc hypoplasia + végtag hiány, felső végtag	Nager szindróma (Acrofacialis dysostosis)
2187	M	M-I	Feszés nyak, pectus excavatum, genitális hypoplasia (pseudohermaphroditismus)	Noonan (Turner- szerű) szindróma
1645	M	M-I kétoldali	Arachnodactylia, ízületi contracturák a felső végtagon, dongaláb, kamrai septum defektus	Beals szindróma (Contracturalis arachnodactylia)

1942	M	A kétoldali	Komplex szív CA-k (pitvari és kamrai septum defektus), buphthalmus, lép agenesis, situs inversus, ajak- és szápadhasadék, vese hypoplasia, pseudohermaphroditismus, hemangioma	Ivemark szindróma
1103	M	M-I kétoldali	Vese agenesis dongalábbal	Potter oligo-hydramnion szekvencia
1246	M	M-I kétoldali	Microcephalia, microphthalmus, micrognathia, kyphosis, arthrogryposis/dongaláb, pitvari septum defektus	COFS szindróma
1272	M	M-I kétoldali	Encephalocele occipitalis, szápadhasadék, polydactylia	Meckel-Gruber szindróma
1633	F	M-II kétoldali	Phocomelia, ajak- és szápadhasadék, óriás hemangioma, nem leszállt herék	Roberts szindróma
1081	M	M-II kétoldali	Microcephalia, szápadhasadék, micrognathia, kamrai septum defektus, nem leszállt herék	Shprintzen (Velo-Cardio-Facial) szindróma
1143	M	M-III Pre-auricularis tasakkal kétoldali	Analís atresia, radialis típusú (nagy lábujj) hiány	Townes szindróma

IN – azonosítószám

M – hímnemű

F – nőnemű

A vizsgálattal célunk az volt, hogy összehasonlítsuk a FREKF teljes adatbázisában fellelhető UMAM esetekben a megfigyelt CA összetevők számát és ezek elméletileg várt számát. Így összevetettük az UMAM esetek különböző CA komponenseinek eloszlását és gyakoriságát az összes izolált CA eset eloszlásával és gyakoriságával (15. táblázat). Fontos megemlítenünk, hogy a facialis hypoplasiát (FH) és a mandibularis hypoplasiát (micrognathia, MH) az arc és koponya CA-csoportján belül megkülönböztettük, viszont a szív és nagy ér CA-k eltérő kombinációit a komplex cardiovascularis CA-k csoportján belül értékeltük. Amikor egy esetenél az egyik oldalon vese agenesis vagy dysgenesis, a másik oldalon cysticus vese vagy vizeletelvezető rendszer obstruktív CA-ja (pl.: hydronephrosis) volt, akkor ezt az esetet vese agenesisként vagy dysgenesisként osztályoztuk.

Az UMAM esetek CA összetevőinek megfigyelt és számított értékeinek aránya (%) a FREKF adatbázisában magasan szignifikáns különbséget mutatott a statisztikai analízis során (általános chi-négyzet teszttel = 156;  $p < 0,0001$ , míg speciális chi-négyzet teszttel = 632;  $p < < 0,0001$ ). E jelentős különbség a sokféle CA-val magyarázható. Először a fő csoportokat hasonlítottuk össze. A megfigyelt és számított értékek aránya 26,7% volt az arc-koponya CA-k csoportjában, 24% a kültakaró CA-k csoportjában, 12,8% a szem CA-k csoportjában, 8% a légzőszervi CA-k csoportjában és 5,1% a csontváz rendszer CA-k csoportjában. Bár ezt a szignifikáns különbséget nem lehet a CA-csoportok általános alcsoport számának növekedésével magyarázni, inkább a speciális alcsoportok növekedésével támasztható alá, egy kivétellel. Ez a kivétel az arc és koponya CA-k alcsoportja, mert minden alcsoport gyakrabban fordult elő az UMAM esetekben. A congenitalis sebhely, a mell, mellbimbó aplasia és hypoplasia magasabb előfordulási arányt mutatott a kültakaró CA-k csoportjában. A könnyecsatorna anomáliák, a coloboma és microphtalmia gyakrabban fordult elő a szem CA-k csoportjában. A choanalis atresia szorosan kapcsolódott a microtiával és anotiával a légzőszervi CA-k csoportjában. A csigolya rendellenességek dominanciát mutattak a csontváz rendszer CA-k csoportjában. Néhány fontos CA csoport nem társult microtiával és anotiával, mint például a cardiovascularis CA-k (a komplex defektusok kivételével), az ajak- és szájpadhasadékok, az emésztő, a húgyúti rendszer CA-k (pseudohermaphroditismus kivételével) és a végtag CA-k. A központi idegrendszer

CA-i részeként a gerincvelő záródási rendellenességek ritkábban fordultak elő, a microcephalia és főként a holoprosencephalia magasabb arányt mutatott.

15. táblázat A VRONy adatbázisában lévő fejlődési anomáliák és az UMAM esetek CA összetevőinek eloszlása és előfordulása

CA csoportok	VRONy*		UMAM	
	No.	%	No.	%
<b>Központi idegrendszer CA-k</b>	<b>1 651</b>	<b>7,8</b>	<b>40</b>	<b>8,8</b>
Velőcső rendellenességek (NTD)	1 202	5,7	3	0,7
AN=anencephalia	286	1,4	0	0,0
EN=encephalocele, occipitalis	183	0,9	2	0,4
SB=spina bifida aperta	729	3,4	1	0,2
MC=microcephalia, elsődleges	111	0,5	16	3,5
HY=hydrocephalus, congenitalis	314	1,5	12	2,7
ON=egyéb idegrendszeri CA-k	28	0,1	6	1,3
HP=holoprosencephalia	8	0,0	6	1,3
<b>Szem CA-k</b>	<b>99</b>	<b>0,5</b>	<b>29</b>	<b>6,4</b>
AM (anophthalmus)	5	0,0	1	0,2
AM (microphthalmus)	20	0,1	11	2,4
EY (B=buphthalmus)	11	0,1	3	0,7
CT=cataracta, congenitalis	33	0,2	3	0,7
EY (CO=coloboma)	18	0,1	5	1,1
EY (egyéb szem CA-k)	12	0,1	6	1,3
LS=könnyrendszer CA-k	-	-	4	0,9
<b>Arc-koponya CA-k (FS)</b>	<b>71</b>	<b>0,3</b>	<b>36</b>	<b>8,0</b>
FH=arc/malaris hypoplasia	14	0,1	13	2,9
MH=mandibularis hypoplasia (micrognathia)	16	0,1	12	2,7
BR=nyaki cysta, fistula, hasadék	21	0,1	6	1,3
PC=pterygium colli	20	0,1	5	1,1
<b>Cardiovascularis rendszer CA-k (HD)</b>	<b>4 480</b>	<b>21,2</b>	<b>56</b>	<b>12,4</b>
CT=közös truncus	44	0,2	1	0,2
TGV=nagyér transposition	307	1,5	0	0,0
TF=Fallot-tetralogia	223	1,1	1	0,2

VSD=kamrai septum defektus	1 656	7,8	17	3,8
ASD=pitvari septum defektus	467	2,2	2	0,4
LHH=hypoplasiás bal szívfél	76	0,4	2	0,4
PDA=patent ductus arteriosus	181	0,9	5	1,1
CoAo=coarctatio aortae	113	0,5	1	0,2
AoSt=aorta stenosis	37	0,2	1	0,2
PuSt= pulmonaris arteria stenosis	87	0,4	1	0,2
CHD=komplex HD	84	0,4	18	4,0
HD=egyéb specifikus HD	796	3,8	5	1,1
UHD= nem osztályozottszív defektus	409	1,9	2	0,4
<b>Légzőrendszeri CA-k (RSC)</b>	<b>68</b>	<b>0,3</b>	<b>11</b>	<b>2,4</b>
CH=choanalis atresia	5	0,0	5	1,1
ND=orr CA-k	4	0,0	3	0,7
LH=tüdő hypoplasia	23	0,1	2	0,4
RS (egyéb légzőrendszeri CA-k)	36	0,2	1	0,2
<b>Orofacialis hasadékok (OFC)</b>	<b>1 976</b>	<b>9,3</b>	<b>43</b>	<b>9,5</b>
CL=ajakhasadék	566	2,7	4	0,9
CL/CP=ajakhasadék szájpadhasadékkal	809	3,8	20	4,4
CP=hátsó szájpadhasadék	601	2,8	19	4,2
<b>Emésztőrendszeri CA-k</b>	<b>1 074</b>	<b>5,1</b>	<b>27</b>	<b>6,0</b>
OA= nyelőcső atresia/stenosis	217	1,0	8	1,7
PS=pylorus stenosis, congenitalis	241	1,1	0	0,0
IA=vékonybél atresia/stenosis	158	0,7	1	0,2
AA=analis/rectalis atresia/stenosis	231	1,1	7	1,5
OD (egyéb emésztőrendszeri CA-k)	227	1,1	11	2,4
<b>Genitális szerv CA-k</b>	<b>5 217</b>	<b>24,7</b>	<b>57</b>	<b>12,6</b>
UT=nem leszállt herék	2 052	9,7	27	6,0
SH=hypospadias	3 038	14,4	12	2,7
EG (egyéb genitális szerv CA-k)	127	0,6	18	4,0
PH=pseudo-hermaphroditismus	63	0,3	13	2,9
HC=clitoris hypertrophia	10	0,0	3	0,7

OEG (egyéb genitális szerv CA-k)	54	0,3	2	0,4
<b>Vizelet elvezető rendszer CA-k</b>	<b>610</b>	<b>2,9</b>	<b>21</b>	<b>4,6</b>
RA=vese a/dysgenesis	126	0,6	9	2,0
CK=cystikus vesé	168	0,8	3	0,7
US=vizelet elvezető rendszeri obstructiv CA-k	175	0,8	6	1,3
OU=egyéb vizelet elvezető rendszeri CA-k	141	0,7	3	0,7
<b>Csontvázrendszeri CA-k</b>	<b>219</b>	<b>1,0</b>	<b>23</b>	<b>5,1</b>
CD=csípő cong. dislocation	-	-	6	1,3
VD=csigolya defektus	12	0,1	11	2,4
PE=pectus excavatum	82	0,4	3	0,7
SK (egyéb csontvázrendszeri CA-k)	125	0,6	3	0,7
<b>Izomzat CA-k (MSC)</b>	<b>814</b>	<b>3,8</b>	<b>16</b>	<b>3,5</b>
TC=torticollis	315	1,5	0	0,0
DI=rekesz CA-k	244	1,2	4	0,9
EX=exomphalos/gastroschisis	255	1,2	5	1,1
IH=cong. lágyéksérv	-	-	7	1,5
<b>Végtagi CA-k</b>	<b>4 792</b>	<b>22,7</b>	<b>74</b>	<b>21,0</b>
CF=dongaláb	2 425	11,5	19	4,2
PY=polydactylia	1 087	5,1	19	4,2
SY=syndactylia	657	3,1	11	2,4
LD=végtaghiányok	548	2,6	16	3,5
OL=egyéb végtagi CA-k	75	0,4	9	2,0
<b>Kültakaró CA-k</b>	<b>13</b>	<b>0,1</b>	<b>11</b>	<b>2,4</b>
IM (BA/H=mell/mellbimbó a/hypoplasia)	5	0,0	5	1,1
IM (kültakaró egyéb CA)	1	0,0	0	0,0
IM(CS=congenitalis heg)	7	0,0	6	1,3
<b>Egyéb CA-k</b>	<b>70</b>	<b>0,3</b>	<b>8</b>	<b>1,8</b>
SA=lép agenesis	8	0,0	1	0,2
EO=endokrin szervi CA-k	14	0,1	0	0,0
SI=situs inversus	6	2	1	0,2
TE=teratoma/dermoid cysta –óriás haemangioma	42	0,1	6	1,3



haemangioma, óriás	25	0,1	3	0,7
<b>Összesen:</b>	<b>21 154</b>	<b>100,0</b>	<b>452</b>	<b>100,0</b>

#### 4.2. Az értékelt fül CA-s esetek

A VRONY anyagában végül is 649 esetben volt igazolható izolált fül CA (minor anomáliának számító microtia I típus nélkül), ez 0.30 per 1000 születéskori prevalenciát jelentett. Ezen túl összesen 344 multiplex CA-ban volt fül CA is, ezek közül azonban csak 13 volt CA-szindrómaként (Goldenhar szindróma [53] 10, Treacher-Collins 3) bejelentve. Így a 331 nem-azonosított multiplex CA születéskor prevalenciája 0.15 per 1000 volt. Együttesen a fül CA-s esetek prevalenciája 0.48 ezrelék volt .

A microtia és anotia általában egyoldali. A kétoldali esetekben, 13- 22 %-ban, a microtia és anotia kombinálódott [29,54, ], ami közös eredetre utal.

Részletes elemzést azonban csak a FREKF anyagában szereplő 354 izolált külső fül CA-s és 156 nem-azonosított multiplex CA-s esetben végezhettem el.

A 156 nem-azonosított multiplex CA-s eset részletes értékelése szerint 48

(30.8%) gyermekben mód volt a komponens CA-k jellemző megjelenése alapján CA-szindrómák azonosítására [facio-auricularis-vertebralis (FAV) CA-spectrum [46,55] 9, holoprosencephalia [45] 6, magzati varicella betegség 6, CHARGE 5, branchio-otorenalis (BOR) 5, Fraser 2, lacrimo-auriculo-dento-digitalis (LADD) [49,56] 2, Treacher-Collins 2, Nager 2 and egyéb szindrómák 1-1 esete 9. Nagyobb hangsúlyt kellene helyezni a nem-azonosított CA esetek szindrómaként történő azonosítására, mivel e nélkül nem végezhető genetikai tanácsadás és az ismételt előfordulás megelőzése .

Az izolált külső fül CA-s esetek számának eloszlása és a társuló anomáliák a 16. táblázatban láthatók .

16. táblázat. Az izolált külső fül CA esetek típusainak száma és a társuló anomáliák

Izolált külső fül CA-k típusai	Esetek		Külső hallójárat atresiaja/stenosisa		Preauricularis anomáliák	
	No.	%	No.	%	No.	%
Microtia II	74	20.9	33*	44.6	9	12.2
Microtia III	236	66.7	212	89.8	69	29.2
Anotia	24	6.8	24	100.0	8	33.3
Komplex fül CA-k	20	5.6	15	75.0	2	10.0
Összesen	354	100.0	251	70.9	88	24.0

\* stenosis különböző fokozatai

17. táblázatban az izolált és nem-azonosított multiplex fül CA-s esetek nemi arányát és oldal megnyilvánulását mutatom be.

17. táblázat. A fül CA-s esetek nemi eloszlása és oldal megnyilvánulása

Külső fül CA-k	Esetek	Nemi arány (fiúk)		Oldal								
				Jobb		Bal		Együtt		Bilaterális		Ismeretlen
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Microtia II	74	40	54.1	39	60.9	23	35.9	62	96.9	2	3.1	10
Microtia III	236	125	53.0	138	61.1	82	36.3	220	97.3	6	2.7	10
Anotia	24	12	50.0	12	50.0	10	41.7	22	91.7	2	8.3	0
Komplex	20	14	70.0	4	21.1	3	15.8	7	36.8	12	63.2	1
Együtt	354	191	54.0	193	57.9	118	35.4	311	93.4	22	6.6	21
Multiplex	156	102	65.4	47	56.0	37	44.0	84	62.2	52	38.2	20

A külső fül CA-s esetekben, az anotia kivételével, fiú túlsúly volt található. Míg a microtia és anotia döntő többsége unilateralis, addig komplex CA-ra jellemző a bilaterális megnyilvánulás.

A külső fül CA-k anyai jellemzőinek értékelése csak az izolált fül CA-kban látszott érdemesnek, a nem-azonosított fül CA-k heterogén eredete miatt. Az izolált külső fül CA-s esetek édesanyjának életkora nem tért el az illesztett kontrollokétól, viszont *szülési sorrendjük* magasabb és szociális helyzetük rosszabb volt.

Az izolált külső fül CA-s újszülöttek születéskori gesztációs hetük ( $39.3 \pm 1.8$  vs.  $39.4 \pm 2.3$ ,  $p=0.99$ ) nem tért el az illesztett kontrollokétól, ezzel szemben *születési súlyuk* ( $3\ 120 \pm 535$  vs.  $3\ 256$  g,  $p=0.0001$ ) sokkal kisebb volt. Nehéz megmagyarázni, hogy egy ilyen lokális CA hogyan okozhat ilyen mértékben a *magzatokban méhen belüli súlynövekedés visszamaradást*. Két hipotézist fogalmaztam meg. Az egyik szerint az izolált fül CA-knak és a magzati súlynövekedés visszamaradásnak valamilyen közös oka lehet. A másik abszurdnak tűnő feltételezés szerint, külső zajok stimulálják a

magzat növekedését, de ez a csaknem minden halláskárosodással is járó magzati fül CA-k esetében elmarad .

### 4.3. A kóreredeti vizsgálatok

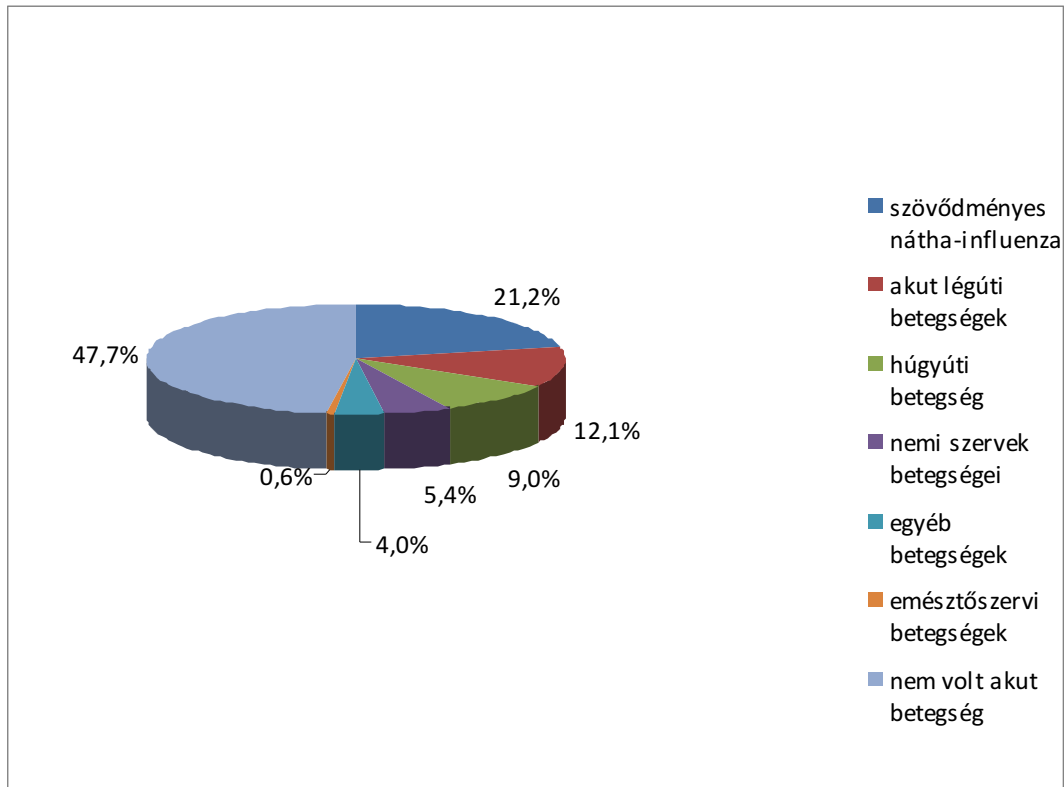
A fül CA-k esetleges külső okai közül első lépésben a terhesség alatt alkalmazott *gyógyszerek* teratogén hatását vizsgáltam.

Az 354 izolált külső fül CA-s eset anyjának terhessége alatt nem találtam olyan gyógyszert, ami kapcsolatba lett volna hozható gyógyszerekkel.

Ezzel szemben a nem azonosított 156 multiplex CA-s esetek anyja között gyakoribb volt az antiepileptikumok alkalmazása. Továbbá 11 terhes részesült a fül CA-k kritikus időszakában orális *hydroxyethylrutosidea* (Venoruton) kezelésben (OR 95% CI: 9.0, 3.3-19.9) és a gyermekekben jellemző komponens CA-kból álló szindróma körvonalazható: a fül CA-n kívül poly- vagy syndactylia, genitalis CA (hypospadiasis és rejtett heréjűség fiúknál, míg lányoknál vaginalis atresia és pseudohermaphroditismus) és analis atresia . A lokálisan, kenőcsként alkalmazott Venorutonnak azonban semmiféle hatása nem volt a magzati fejlődésre.

A vizsgált időszakban Roaccutan kezelés a terhesekben nem fordult elő.

A fül CA-k esetleges külső okainak kutatást kiterjesztettem az *anyai betegségekre* is ( 4. ábra ). Az izolált fül CA-k két anyai betegség terhesség alatti előfordulása után, ha ez kialakulásuk kritikus időszakában fordult elő, mutattak kapcsolatot. Az egyik a *magas lázzal járó influenza és másodlagos szövődémmel járó nátha* volt (OR 95% CI: 4.3, 1.9-7.4). Ezek szerint az anotia és microtia is besorolható a hyperthermia spektrumba tartozó CA-k közé. Ráadásul a magas lázzal járó anyai megbetegedések, ha a terhesség második és/vagy harmadik hónapjában fordultak elő, a multiplex fül CA-k kockázatát is jelentősen fokozták.



4. ábra Az akut anyai betegségek megoszlása izolált fül CA-k kapcsán (21,2 % lázzal együtt járó nátha-influenza, 12,2 % akut légúti betegség lázzal, 9 % húgyúti betegség, 5,4 % nemi szervi betegség, 4 % egyéb betegség, 0,6% emésztőszeri betegség, 47,7 % nem volt akut betegség)

A másik betegség az anyai *otitis media* volt, amely a komplex fül CA-kal mutatott ok-okozati kapcsolatot (OR 95% CI: 5.2, 1.6-28.3) .

A nem azonosított multiplex fül CA-k még az anya terhesség alatti *varicella* *betegsége* után fordultak elő gyakrabban, ezek szerint a magzati varicella betegség jellemző hólyagos bőrtüneteit követő hegesedés a fülkagylóra ráterjedve nem-specifikus anotiát/mictotiát okozhat. Korábban szinte minden kislány átesett gyermekkorában bárányhimlőn, most azonban ez gyakorta elmarad és a terhesség alatt bekövetkező megbetegedések a magzatot is veszélyeztetik.

Fontos felismerés, hogy e teratogén hatások a magas lázzal járó influenza-nátha esetében lázcsillapító gyógyszerekkel, az *otitis media* esetében megfelelő antibiotikumokkal, az anyai varicella következményei pedig a terhesség előtt oltással kivédhetőek.

Sajnos a fül CA-k esetében a több gyakori CA megelőzésére alkalmas korai folsav vagy folsav tartalmú multivitaminok (az un. magzatvédő-vitaminok) jótékony szerepét nem sikerült igazolnom .

Végül a fül CA-k esetleges genetikai eredetét az esetek családi halmozódása alapján értékeltem. Meglepetésre a gyakran genetikai eredetűnek tartott nem-azonosított fül CA-s esetekben nem találtam családi halmozódást. Ezzel szemben a 354 izolált külső fül CA-s eset közül 14-nek (4.0%) az elsőfokú rokonai között hasonló CA fordult elő. Önmagában ez az alacsony ismétlődési kockázat is kizárta a Mendel-szabályok szerinti un. monolokuszos öröklődés lehetőségét. Ezzel szemben a Galton-szabályok szerinti *multifaktoriális kóreredit* alapján számított polilokuszos hajlam várt értékének jól megfelelt. Mindezek alapján feltételezhető, hogy az izolált külső fül CA-k kórereditében a gén (poligén hajlam) és környezeti (a genetikai hajlamot provokáló vagy éppen elnyomó) hatások együttese játszik meghatározó szerepet.

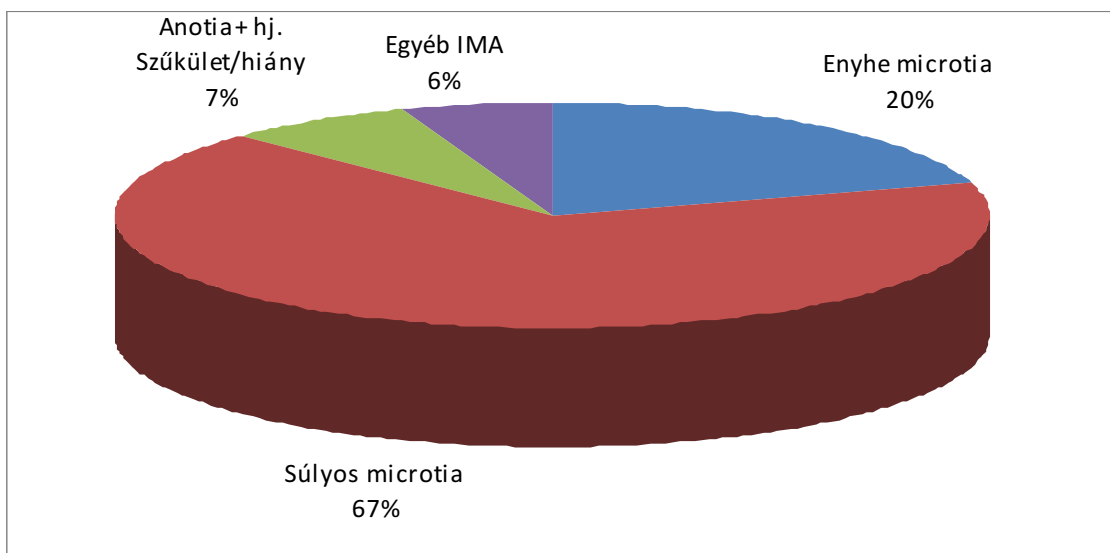
## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

### 5.1. A fül CA-s esetek gyakorisága és kategória/típus eloszlása

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása szerint Magyarországon az izolált külső fül CA-s esetek gyakorisága a születésekre számítva 30 ezrelék, míg a fül CA-kat is tartalmazó nem-azonosított multiplex CA-s esetek előfordulása 15 ezrelék. A bejelentett fül CA-kat is tartalmazó CA-szindrómák gyakorisága elenyésző (3 ezrelék) volt. Így a fül CA-k a maguk 0.48 ezrelékes születéskori gyakoriságával a közepes gyakoriságú CA-k csoportjába sorolhatók.

A fül CA-s esetek bejelentése sok kívánni valót hagy maga után mind teljességét, mind minőségét (a diagnózisok pontosságát) tekintve. Különösen a multiplex fül CA-k esetében kellene fokozottan törekedni a már ismert CA-szindrómák azonosítására.

Részletesen a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet anyagát értékeltem ( 5. ábra ). A 354 izolált külső fül CA közül 74-nek (20.9%) volt microtia II (enyhe) és 236-nak (66.7%) microtia III (súlyos) típusa, míg anotia csak 24 (6.8%) esetben fordult elő. A komplex fül CA-k csoportjába pedig 20 (5.6%) eset került. A 156 nem-azonosított multiplex CA közül a bejelentett komponens CA-k alapján 48 esetben (30.8%) lehetőség nyílt az ismert CA-szindrómákba történő besorolásukra.



5. ábra Az izolált külső fül CA-k megoszlása

A 156 nem-azonosított multiplex CA közül a bejelentett komponens CA-k alapján 48 esetben (30.8%) lehetőség nyílt az ismert CA-szindrómákba történő besorolásukra.

## **5.2. A fül CA-s újszülöttek jellegzetességei.**

A microtiás esetek enyhe fiú túlsúlyt (53.2%) mutatnak, ezzel szemben az anotiás esetek nemi aránya megfelel a vártnak (50.0%). A komplex fül CA-s esetek fiú többlete (70.0%) már olyan jelentős, hogy ez kóreredetükkel is kapcsolatos lehet. A multiplex CA-s esetekben is sokkal több a fiú (65.4%).

Míg az izolált külső fül CA-s újszülöttek gesztációs ideje nem tér el számottevően a várttól (39.3 hét), születési súlyuk (3 120 gramm) szignifikánsan alacsonyabb. Ez a magzatok méhen belüli növekedésének visszamaradását bizonyítja. A multiplex fül CA-s eseteket ilyen szempontból nem érdemes értékelni, mivel magzati fejlődésüket sokkal inkább a súlyosabb komponens CA-k határozzák meg.

Az izolált microtiák döntő többsége (97.2%) unilaterális megnyilvánulású némi jobb oldali túlsúllyal. Az anotiás esetek egy oldali megjelenése ugyancsak jellemző (91.7%). Ezzel szemben a komplex fül CA-k csaknem kétharmada (63.2%) mindkét oldalt érinti.

A multiplex CA-s esetekben a fül CA-k az esetek egyharmadában (62.2%) egyoldali megnyilvánulásúak, megint csak jobb oldali többlettel.

## **5.3. Az izolált fül CA-k kóreredeti kutatásának új eredményei**

Az izolált külső fül CA-k gyakrabban fordulnak elő magasabb szülési sorrendű és az anyák foglalkozása alapján valószínűsíthetően rosszabb szociális helyzetű anyák gyermekeiben, ami kapcsolatban lehet e fejlődési rendellenességek kóreretével [ 46 ].

Az izolált külső fül CA-k kóreretében az anyák által használt gyógyszerek teratogén hatása nem igazolható.



Az anyai betegségek közül a magas lázzal járó anyai betegségeknek és az otitis mediának kórerediti szerepét az izolált külső fül CA-k kórereditében sikerült bizonyítanom.

Az izolált külső fül CA-k létrejöttében elsőként igazoltam az un. multifaktoriális kórereditet, vagyis a poligénes hajlam és azt a provokáló ártalmas külső hatások interakciójának a szerepét.

#### **5.4. A multiplex fül CA kórerediti kutatásának új eredményei**

Az anyák szegénysége, vagyis alacsonyabb szociális helyzet a multiplex fül CA kategóriában is igazolható volt.

A fül CA-k kritikus időszakában alkalmazott orális hydroxyethylrutosidea (Venoruton) kezelés 9-szerése növelte egy speciális komponens CA-kból álló multiplex CA, vagyis CA-szindróma kockázatát.

A magzati varicella betegség jellegzetes CA-szindrómát okozhat, aminek összetevője lehet a microtia is.

A tanulmány nem várt felfedezése a fetalis varicella betegség nagyszámú megjelenése, a jól ismert bőrhegedéssel, csontdefektussal és féloldali microtiával [44].

Korábban Melnick és mtsa [10] leírta egy szindróma családi halmozódását, mely kevert típusú halláscsökkenéssel jár a Mondini-típusú cochlearis malformatio és stapes fixatio következtében. Továbbá jellegzetes fejlődési rendellenesség még a csésze alakú, előre hajló fülkagyló, a kétoldali prehelicalis tasak, a kétoldali nyaki hasadék vagy fistula és a kétoldali vese dysplasia. Később, Fraser és mtsa [9] leírták a BOR-szindrómával való hasonlóságot és hangsúlyozták, hogy a BOR-szindróma gyakorisága nagyobb lehet mint azt általában feltételezik [47]. Így a négy esetünk a 156 UMAM-esetből alátámaszthatja ezt az állítást.

Az influenza és másodlagos szövődmények miatt magas lázzal járó náthák esetében, ha ez a terhesség második és/vagy harmadik hónapjában fordult elő, a multiplex fül CA-k gyakorisága is jelentősen megnőtt. A magas láz tehát azon kivételes

human teratogén hatások közé sorolható, amely mind izolált, mind multiplex CA-kat képes előidézni.

A multiplex CA-k legnagyobb részét nem lehetett körülhatárolni, mint CA-szindróma vagy CA-asszociáció, annak ellenére, hogy a 3 vagy több CA komponensből álló multiplex CA-k kb. 98%-a nem random kombinációk [25]. Az orvosok gyakorlatának fejlesztése szükséges ahhoz, hogy korábban már körülhatárolt CA-szindrómákat és CA-asszociációkat észrevegyenek és diagnosztizáljanak. A CA-entitások felismerése segít etiológiájuk jobb megismerésében. Ez a tudás az egyik kritériuma annak, hogy az újbóli előfordulás kockázatát meg lehessen becsülni a genetikai konzultáció során, és meg tudjunk előzni specifikus CA-szindrómákat. Pl.: a fetalis varicella betegség kivédése olyan nők terhesség előtti vakcinációjával, akik korábban nem estek át varicella betegségen vagy vakcináción. Fontos tudni, hogy az multiplex CA-entitások a humán teratogének legérzékenyebb indikátorai [8].

### **5.5. A fül CA-k megelőzésének lehetőségei.**

Mind az izolált, mind a multiplex fül CA-k esetében szembetűnő az anyák rosszabb szociális helyzete, aminek javítása e CA-csoport csökkenéséhez is hozzájárulna. Ez azonban nem orvosi, hanem társadalmi kérdés.

Az izolált külső fül CA-k és multiplex fül CA-k kórereditében a magas lázzal járó anyai betegségek tekinthetők a legfőbb ismert kóroknak, azonban mint ezt a vizsgálatom is igazolta, ennek teratogén hatása megfelelő lázcsillapító gyógyszerekkel megelőzhető. Az otitis media komplex fül CA-kat okozó hatása is valószínűleg megfelelő antibiotikum kezeléssel kivédhető. Mindezek felhívják arra a figyelmet, hogy a gyógyszerek teratogenitásának jelenlegi eltúlzása, és emiatti kezelések elmaradása a szükséges esetekben feltehetően több kárt idéz elő, mint a ritka humán teratogén gyógyszerek .

A multiplex fül CA-s esetek vizsgálatakor viszont igazoltam, hogy a hydroxyethylrutosidea (Venoruton) orális adása a terhesség II. és/vagy III. hónapjában jelentősen növeli e CA-k kockázatát. E szerint ezt a gyógyszert is be kell sorolni a human teratogének gyógyszerek listájába, és kerülni kell alkalmazását a terhesség II. és III. hónapjában.

Ezen túl, minden olyan terhességre készülő nőnek, aki korábban nem esett át bárányhimlőn, erőteljesen ajánlani kell a varicella-oltást, hogy a terhesség alatti megbetegedések miatti multiplex fül CA-k megelőzhetőek legyenek.

A fül CA-k esetében is érvényesíteni kell a modern orvoslás vezéreszméjét, mi szerint a megelőzés lényegesen célravezetőbb, mint a rendellenességek kezelése.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A vizsgálat célja a külső fül veleszületett rendellenességei kórereditének a feltárása, hogy a kórokok felismerése révén elősegíthessük megelőzésüket (nemzetközi megnevezés: congenitalis abnormitas, így ennek CA rövidítését használok továbbiakban). Célul tűztük ki azon magyar esetek epidemiológiai jellemzőinek leírását, akik izolált vagy multiplex-szindrómás külső fül abnormalitással születtek. A Magyar Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete 1980 – 1996-ig terjedő, nemzetközi mércével mérve is jelentős, egységes adatbázisa alapján elvégzett eset-kontroll tanulmányunk alapján kiértékeljük a CA összetevőként microtia/anotia-t is magába foglaló, nem besorolt multiplex veleszületett rendellenességeket, abból a célból, hogy megállapítsuk más, egymással kapcsolódó CA összetevők karakterisztikai mintáit. Vizsgáltuk a külső fül CA-k lehetséges teratogén és genetikai okait, az anyák terhesség alatti megbetegedései és a gyermekek külső fül CA fokozott kockázata közötti, valamint az anya gyógyszeres kezelése és a gyermekben kialakuló külső fül CA fokozott kockázata közötti lehetséges összefüggéseket. A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása adatainak feldolgozásával Magyarországon az izolált külső fül CA-s esetek gyakorisága születésekre számítva 0.30 ezrelék, míg a fül CA-kat is tartalmazó multiplex CA-s (CA-szindrómás és nem-azonosított multiplex CA-s) esetek előfordulása 0.18 ezrelék. Így a fül CA-k a maguk 0.48 ezrelékes születés kori gyakoriságával a közepes gyakoriságú CA-k csoportjába sorolhatók. A 354 izolált külső fül CA közül 74-nek (20.9%) volt microtia II (enyhe) és 236-nak (66.7%) microtia III (súlyos) típusa, míg anotia csak 24 (6.8%) esetben fordult elő, a komplex fül CA-k csoportjába pedig 20 (5.6%) eset került. A 156 nem-azonosított multiplex CA közül a bejelentett komponens CA-k alapján 48 esetben (30.8%) lehetőség nyílt az ismert CA-szindrómákba történő besorolásukra. Az izolált külső fül CA-k gyakrabban fordulnak elő magasabb szülési sorrendű és rosszabb szociális helyzetű anyák gyermekeiben, ami kapcsolatban lehet e fejlődési rendellenességek kórereditével. Az izolált külső fül CA-k kórereditében az anyák által használt gyógyszerek teratogén hatása nem igazolható. Az anyai betegségek közül a magas lázzal járó anyai betegségeknek, elsősorban a járványos időszakban előforduló influenzának és másodlagos szövődménnyel járó náthának, valamint az otitis mediának kórerediteti szerepét az izolált külső fül CA-k kórereditében

sikerült bizonyítanom. Ezeknek az anyai betegségeknek maternális teratogén hatása azonban megfelelő gyógyszerkezeléssel csökkenthető volt. Az izolált fül CA-k létrejöttében elsőként igazoltam az un. multifaktoriális kóreredetet, vagyis a poligénes hajlam és azt a provokáló ártalmas külső hatások interakciójának a szerepét. A fül CA-k kritikus időszakában alkalmazott orális hydroxyethylrutosidea kezelés 9-szeresére növelte egy specifikus komponens CA-kból álló multiplex CA, vagyis CA-szindróma kockázatát. E szerint ezt a gyógyszert is be kell sorolni a human teratogének mintegy 45 gyógyszert magába foglaló listájába, és kerülni kell alkalmazását a terhesség II. és III. hónapjában. Ezen túl, minden olyan terhességre készülő nőnek, aki korábban nem esett át bárányhimlőn, erőteljesen ajánlani kell a varicella-oltást, hogy a terhesség alatti megbetegedések miatti multiplex fül CA-k megelőzhetőek legyenek. A fül CA-k esetében is a modern orvoslás vezéreszméjét kell érvényesíteni, miszerint a megelőzés lényegesen eredményesebb, mint a rendellenességek bizonytalan kimenetelű kezelése.

## SUMMARY

The aim of this study was to scrutinize the origin of congenital disorders of the external ear – in order to contribute preventing them by recognizing the causing factors. (From now on, I will use “CA”, the abbreviation of the international term: congenital abnormalities). We intended to describe the epidemiological factors of the Hungarian cases born with isolated or multiplex-syndromic external ear abnormalities. On the basis of our case-control studies relying on the internationally outstanding, population-based, homogenous dataset of Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (from 1980 to 1996), we evaluated the unspecified multiplex, congenital abnormalities comprising micotia/anotia in order to define the characteristic patterns of other (associated) CA components. We studied the possible genetic and teratogenic causes of external ear abnormalities, as well as the coherence between diseases of mothers as well as their medication during pregnancy and the increased risk of external ear CA formation in their children. By processing the dataset of Hungarian Congenital Abnormality Registry, the incidence of cases with isolated external ear abnormalities proved to be 0.30 per mil for each delivery whereas the occurrence of cases with multiplex (syndromic and otherwise not specified) CAs - containing ear CAs – was 0.18 per mil. Thus, the ear CAs with their 0.48-per-mil - occurrence can be categorized into average/medium frequency CA group. Among the 354 cases with isolated external ear abnormalities 74 (20.9%) had type II (mild) microtia and 236 (66.7%) cases had type III (severe) microtia, whilst only 24 (6.8%) had anotia, and 20 (5.6%) cases fell into the group of complex ear CAs. Among the 156 cases with unidentified multiplex CAs - according to the recorded component CAs – 48 (30.8%) could be classified into the well-known CA-syndromes. Isolated external ear CAs are more frequent in the children with higher birth order and of mothers with worse social status which may be associated with the origin of these congenital abnormalities. Teratogenic effects of the medications applied by the mothers during pregnancy on the origin of isolated external ear CAs could not be proven. Among maternal diseases I could prove the role of diseases associated with high fever – mainly seasonal influenza and coryza with secondary complications as well as otitis media in the origin of isolated external ear CAs. But the teratogenic effect of these maternal diseases could be reduced by means of appropriate

treatment. I was the first to prove the role of multifactorial origin in isolated external ear CAs i.e. the interaction of polygenic dispositions and inducing noxas. Oral hydroxyethylrutosidea therapy during the critical period of ear CAs raised 9 times greater the risk of specific multiplex CA consisting of component CAs (i.e. it is a CA syndrome). It means this drug should be included in the list of human teretogenic agents containing 45 medications and its administration should be avoided during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> month of pregnancy. Moreover, pregnancy planning women who did not have chicken-pox before, should be advised to be given varicella-vaccination in order to prevent multiplex ear CAs caused by diseases during the pregnancy.

The leading idea of modern medicine has to be utilized in cases of ear CAs viz. prevention is much more successful than treating the already existing abnormalities with equivocal outcomes.

**IRODALOMJEGYZÉK**

1. WHO. International Classification of Diseases, 1975 revision, WHO, Geneva, 1977.
2. *Fazen LE, Elmore J, Nadler HL.* Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins syndrome): a case report. *Am J Dis Child.* 1967; 113 (4): 405-410.
3. *Czeizel AE.* Specified critical period of different congenital abnormalities: A new approach for human teratological studies. *Cong Anom.* 2008; 48: 103-109.
4. *Czeizel AE.* First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology.* 1997; 55(5): 299-305.
5. *Czeizel AE, Telegdi L, Tusnády G.* Multiple congenital abnormalities. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
6. *Czeizel AE, Tusnády G.* Aetiological studies in common isolated congenital abnormalities in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982.
7. *Czeizel AE, Evans JA, Kodaj I, Lenz W.* Congenital limb deficiencies in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1994.
8. *Czeizel AE.* The estimation of human teratogenic/fetotoxic risk of exposures to drugs on the basis of Hungarian experience: a critical evaluation of clinical and epidemiological models of human teratology. *Expert Opin on Drug Saf.* 2009; 8(3): 283-303.
9. *Fraser FC, Ling D, Clogg D, Nogrady B.* Genetic aspects of the BOR syndrome-branchial fistula, ear pits, hearing loss and renal anomalies. *Am J Med Genet.* 1978; 2(3): 241-252.
10. *Melnick M, Bixler D, Silk K, Yune H, Nance WE.* Autosomal dominant branchiootorenal dysplasia. *Birth Defects Orig. Artic Ser.* 1975; 11(5): 121-128.
11. *Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H.* Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999; 86(1): 9-14.
12. *Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E.* Description and mission evaluation of the Hungarian case control surveillance of congenital abnormalities, 1980-1996. *Teratology.* 2001; 63(5): 176-185.



13. *Czeizel AE, Intódy Zs, Modell B.* What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *BMJ.* 1993; 306(6876): 499-503.
14. *Czeizel AE, Petik D, Vargha P.* Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12(5): 409-416.
15. *Szentágothai János - Réthelyi Miklós:* Funkcionális anatómia. Medicina, Budapest, 1989.
16. *Pron G, Galloway C, Armstrong D, Posnick J.* Ear malformation and hearing loss in patients with Teacher Collins syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 1993; 30(1): 97-103.
17. *Carey JC, Park SAH, Muntz HR.* External ear. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM editors. *Human malformations and related anomalies.* 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2006: 329-335.
18. *Aase JM, Tegtmeier RE.* Microtia in New Mexico: Evidence for multifactorial causation. In: *Numerical Taxonomy of Birth Defects and Polygenic Disorders.* Birth Defects Orig Artic Ser. 1977;13(3A):113-6.
19. *Canfield MA, Langlois PH, Nguyen LM, Scheuerle AE.* Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85(11): 905-913.
20. *Forrester MB, Merz RD.* Descriptive epidemiology of anotia and microtia, Hawaii, 1986-2002. *Congenit Anom (Kyoto).* 2005; 45(4): 119-24.
21. *Husain T, Langlois PH, Sever LE, Gambello MJ.* Descriptive epidemiologic features shared by birth defects thought to be related to vascular disruption in Texas, 1996-2002. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008; 82(6): 435-40.
22. *Meurman Y.* Congenital microtia and meatal atresia; observations and aspects of treatment. *AMA Arch Otolaryngol.* 1957; 66(4): 443-63.
23. *Okajima H, Takeichi Y, Umeda K, Baba S:* Clinical analysis of 592 patients with microtia. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996; 525: 18-24.
24. *Poswillo D.* The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973; 35(3): 302-328.
25. *Puho HE, Czeizel AE, Ács N, Bánhidly F.* Birth outcomes of cases with unclassified multiple congenital abnormalities and pregnancy complications in

- their mothers depending on the number of component defects. Population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008; 48(3): 126-136.
26. *Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarova Z, Harris JA*: Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70(7): 472-5.
  27. *Wazen J, Spitzer J, Ghossaini SN, Kacker A, Zschommler A*. Results of the bone-anchored hearing aid in unilateral hearing loss. *Laryngoscope*. 2001; 111(6): 955-8.
  28. *Castilla EE, Orioli IM*. Prevalence rates of microtia in South America. *Int J Epidemiol*. 1986; 15(3): 364-368.
  29. *Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, Lanni R, Zampino G, Fusco D*. Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births, *J Med Genet*. 1995; 32(6): 453-457.
  30. *Smahel Z, Horák I*. Craniofacial changes in unilateral microtia: I. An anthropometric study. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1984; 4(1): 7-16.
  31. *Suutarla S, Rautio J, Ritvanen A, Ala-Mello S, Jero J, Klockars T*. Microtia in Finland: comparison of characteristic in different populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71(8): 1211-1217.
  32. *Kountakis SE, Helidonis W, Jahrsdoerfer RA*. Microtia grade as an indicator of middle ear development in aural atresia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(8): 885-886.
  33. *Llano-Rivas I, Gonzalez-del Angel A, del Castillo V Reyes R, Carnevale A*. Microtia: a clinical and genetic study at the National institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res*. 1999; 30(2): 120-4.
  34. *Sanchez O, Mendez JR, Gomez E, Guerra D*: Clinico-epidemiologic study of microtia. *Invest Clin*. 1997; 38(4): 203-17.
  35. *Sennaroglu L, Saatci I*: A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*. 2002; 112(12): 2230-41.
  36. *Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) Jelentés, Országos Szakfelügyeleti Módszertani Központ, Budapest, 2005.*
  37. *Abadie V, Wiener-Vacher S, Morrisseau-Durand MP, Porée C, Amiel J, Amanou L, Peigné C, Lyonnet S, Manac'h Y*. Vestibular anomalies in CHARGE syndrome:

- investigations on and consequences for postural development. *Eur J Pediatr.* 2000; 159(8): 569-574.
38. *Davenport SL, Hefner MA, Thelin JW.* CHARGE syndrome. Part I. External ear anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1986; 12(2): 137-143.
  39. *Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D, de Lonlay-Debeney P, Morrissette-Durand MP, Hubert P, Michel JL, Jan D, Dollfus H, Baumann C, Labrune P, Lacombe D, Philip N, LeMerrer M, Briard ML, Munnich A, Lyonnet S.* CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet.* 1998; 76(5): 402-409.
  40. *Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Young SL.* Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr.* 1981; 99(2): 223-227.
  41. *Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Albrecht B, Horn D, Janecke A, Kling R, König R, Lorenz B, Majewski F, Maeyens E, Meinecke P, Mitulla B, Mohr C, Preischl M, Umstadt H, Kohlhase J, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D.* Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal a new classification. *Eur J Med Genet.* 2005; 48(4): 397-411.
  42. *Khoury MJ, James LM, Erickson JD.* On the measurement and interpretation of birth defect association in epidemiologic studies. *Am J Med Genet.* 1990; 37(2): 229- 236.
  43. *Goldenhar M.* Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, en particulier le syndrome dermoide epibulbaire-appendices auriculaires-fistula auris congenital et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. *J Genet Hum.* 1952; 1: 243-282.
  44. *Gidai J, Bács E, Czeizel AE.* Magzati varicellabetegség. *Orv. Hetil.,* 2007, 148(29), 1373-1379.
  45. *Muenke M.* Holoprosencephaly as a genetic model for normal craniofacial development. *Seminars in Developmental Biology.* 1994; 5(5): 239-301.
  46. *Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Goldschmidt E.* Oculoauricularvertebral dysplasia. *J Pediatr.* 1963; 63: 991-999.

47. *Fraser FC, Sproule JR, Halal F.* Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *Am J Med Genet.* 1980; 7(3): 341-349.
48. *Fraser GR.* Our genetic „load”: a review of some aspect of genetical variation. *Ann Hum Genet.* 1962; 25: 387-415.
49. *Hollister DW, Klein SH, De Jager HJ, Lachman RS, Rimoin DL.* The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *J Pediatr.* 1973; 83(3): 438-44.
50. *Collins E.* Case with symmetrical congenital notches in the outlet of each lower lid and defective development of the malar bones. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 1900; 20:90;(cit. Jones KL, 1988)
51. *Herrmann BW, Karzon R, Molter DW.* Otologic and audiologic features of Nager acrofacial dysostosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69(8): 1053-9.
52. *Nager FR, de Reynier JP.* Das Geborerorgan bei den angeborenen Kopfmissbildungen. *Pract Otorhinolaryngol.* 1948; 10(2): 1-7.
53. *Smith DW, Jones KL.* *Smith's Recognizable Patterns of Human.* 4th ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1988.
54. *Harris J, Källén B, Robert E.* The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet.* 1996; 33(10): 809-13.
55. *Opitz JM.* The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr.* 1982; 101(5): 805-9.
56. *Levy WJ.* Mesoectodermal dysplasia: A new combination of anomalies. *Am J Ophthalmol.* 1967; 63(5): 978-82.

**A Ph.D. értekezésem eredményeit tartalmazó saját publikációk:**

1. *Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE.* Prevalence at birth of congenital abnormalities of external ears in Hungary. *Cent Eur J Med.* 2011; 6(3): 341-48.
2. *Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE.* Distribution of associated component abnormalities in cases with unclassified multiple („syndromic”) anotia/microtia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75(5): 639-47.
3. *Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE.* Maternal characteristics and birth outcomes of pregnant women who had offspring with congenital ear abnormalities - a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(9): 1107-14.
4. *Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE.* Association of drug treatments in pregnant women with the risk of external ear congenital abnormalities in their offspring: a population-based case-control study. *Congenit Anom.* 2011; 51(3): 126-37.
5. *Paput L, Czeizel AE, Bánhidly F.* Maternal diseases and risk of isolated ear abnormalities in their children. *Cent Eur J Public Health.* 2011; 19(3): 128-134.
6. *Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidly F.* Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylfolate, or Multivitamins? *Ann Nutr Metab.* 2011; 58(4): 263-271.
7. *Paput L, Falvai J, Bánhidly F.* Az anotiat és microtiat kísérő többszörös fejlődési rendellenességek eloszlása. *Orv. Hetil.,* 2011, 152(35): 1399-1416.

**Korábbi, nem e témához kapcsolódó publikációk**

1. Visnyei O, Paput L. Endoszkópos orrmelléküreg műtétek szövődményeként kialakuló liquor fistulák diagnosztikája és terápiája. *Fül-orr-gégegyógy.* 2009; 55: 197- 202.
2. Martos J, Péterffy P, Szász G, Paput L. Blow out és blow-out tüneteit utánzó törések differenciál diagnosztikája és kezelése osztályunkon. *Fül-orr-gégegyógy.* 2003; 49: 99-108.
3. Paput L. Új műtéti eljárás: Parotidectomia face-lifting reconstruációval. *Fül-orr-gégegyógy.* 1995; 41: 240- 248.
4. Paput L. Irha-zsír lebeny szabad átültetése parotidectomiát követő kontúr defektus korrigálása céljából. *Fül-orr-gégegyógy.* 1995; 41: 108-114.
5. Paput L. A persistáló chylus fistulákról. *Fül-orr-gégegyógy.* 1994; 39: 107-112.
6. Paput L. Merkel sejtes tumor multiplex metasztázisa nyálmirigyben. *Fül-orr-gégegyógy.* 1991; 37: 106- 109.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm Dr. Czeizel Endre orvos genetikusnak, az orvostudományok doktorának munkámban nyújtott elengedhetetlen segítségét, azt, hogy szuggesztív erővel felkeltette érdeklődésemet a fül fejlődési rendellenességei iránt, és felhívta figyelmemet a kórok megismerése mögött rejlő hallatlan lehetőségekre a megelőzés tekintetében. Hasznos tanácsaival elindított a gyakorló fül-orr-gégész számára nem szokványos epidemiológiai-, genetikai-, farmakológiai- és statisztikai elemzések világában, ha elakadtam, segítette és vezette munkámat.

Nagyon köszönöm témavezetőm Dr. Bánhidy Ferenc egyetemi docens úrnak a támogatását és a segítséget, amit elméleti és gyakorlati munkámban messze témavezetői kötelezettségén felül nyújtott.

Köszönöm Puho H. Erzsébetnek az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségét.

Köszönetemet fejezem ki minden jelenlegi munkatársamnak a Honvéd Kórház - Állami Egészségügyi Központ Fül-Orr-Gége és Fej-Nyaksebészeti Osztályán, akik segítették a Ph.D. programban való részvételemet és tolerálták az ezzel járó rendszeres távolléteket.

Köszönettel tartozom volt munkahelyeim vezetőinek, hogy tanítványuk lehettem. Az Országos Onkológiai Intézetben Dr. Bánhidy Ferenc professzor úrnak, aki a fejnyaksebészettel fertőzött meg és majdan kísérté későbbi pályámat, és a Flór Ferenc Kórházban Dr. Becske Miklós tanár úrnak, aki elnéző szigorral avatott be a fül-orr-gégész tudományába, majd a műtői titkok rejtelseibe. A mindennapi igényes szakmai munka és a betegekhez való emberi hozzáállás alapmércéjét mutatták meg nekem és jelentik ma is számomra.

Hálásan köszönöm családomnak a támogatását és a türelmét.