

## Az otosclerosis etiopatogenezise (Irodalmi áttekintés)

Karosi Tamás dr., Csomor Péter dr., Szekanecz Zoltán dr.<sup>1</sup>, Sziklai István dr.

**ÖSSZEFOGLALÁS: Célkitűzések:** Az otosclerosis csontátépülés etiopatogenezisével kapcsolatos tudományos ismeretek irodalmi áttekintése és az otosclerosis jövőbeni gyógyszeres kezelési lehetőségeinek felvázolása.

**Anyag és módszer:** Az otosclerosis etiopatogenezisével, molekuláris biológiájával, genetikájával és kórszövettanával foglalkozó közlemények áttekintése és elemzése 1984. és 2009. között.

**Eredmények és következtetések:** Az otosclerosis az emberi oticus capsula csontremodellációs zavara, melynek pontos etiopatogenezise máig ismeretlen. Az otosclerosis kialakulásában szerepet játszhatnak genetikai eltérések, csontanyagcsere zavarok, perzisztáló kanyaróvírus fertőzés, autoimmunitás, hormonális- valamint környezeti tényezők egyaránt. Mivel az otosclerosis diagnózisa az eltávolított stapes talp kórszöveti vizsgálatán alapul, a jövőben prospektív, rendszerezett, összehasonlító kórszöveti és molekuláris biológiai vizsgálatok szükségesek az otosclerosis hátterének pontos feltérképezéséhez és ennek fényében a korai otosclerosis gyógyszeres kezelésének kidolgozásához.

**KULCSSZAVAK:** autoimmunitás, epidemiológia, etiopatogenezis, genetika, gyulladás, kanyaróvírus, otosclerosis

**SUMMARY: Objectives:** To review our current knowledge of the etiopathogenesis of otosclerotic bone remodeling including genetics, viral infection, autoimmunity and inflammation and to discuss disease pathogenesis with relevance for pharmacotherapy.

**Systematic review methodology:** Relevant publications on the etiopathogenesis, molecular biology, genetics and histopathology of otosclerosis from 1984 to 2009 were analyzed.

**Results and Conclusions:** Otosclerosis is a bone remodeling disorder of the human otic capsule, however, the etiopathogenesis remains unclear. Genetic predisposition, disturbed bone metabolism, persistent measles virus infection, autoimmunity, hormonal and environmental factors also may play contributing roles in the pathogenesis of otosclerosis. Since, diagnosis of otosclerosis is still based on histopathological examination of the removed stapes footplate, systemic prospective studies based on comprehensive histopathological and molecular biological analysis are necessary to get further information about the background of disease and to provide a possible medical treatment for early active otosclerosis.

**KEYWORDS:** autoimmunity, epidemiology, etiopathogenesis, genetics, inflammation, measles virus, otosclerosis

### BEVEZETÉS

Az otosclerosis az emberi belsőfül csontos tokjának (capsula otica) csontátépülési zavara, amely a stapes talp rögzülése és a csontos cochleában zajló endostealis osteolysis miatt progresszív vezetési és/vagy szenzorineurális halláscsökkenést okoz. A stapes fixáció (korábban klinikai otosclerosis) prevalenciája 0,3–0,4%-ra tehető a kaukázusi fehér populációban; ugyanitt a halláscsökkenések között 5–9%-os, míg a vezetési halláscsökkenésben szenvedők között 18–22%-os prevalenciát mutat (23, 37, 91).

Közlésre érkezett: 2010.04.30.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika,

Cím: 4032 Debrecen, Nagyerdei Krt. 98.,

Tel: (52)414-763, Fax: (52)414-763,

Mobil: (20)969-0590

E-mail: karositamás@gmail.com,

Web: www.earpathology.eu

Az otosclerosis előfordulási gyakorisága jellegzetes földrajzi és populációs változatosságot mutat, hiszen nagyon ritka az afrikai feketék és az ázsiaiak között (0,03–0,1%), ezzel szemben az északi (Európa, Amerika) fehér populációban lényegesen gyakrabban fordul elő (23, 37). Ez a biostatistikai megfigyelés a stapes fixációk összességére és a nem-otosclerosisos stapes fixációkra már nem érvényes (23, 52). Annak ellenére, hogy az otosclerosis a teljes fehér populációnak kevesebb, mint 0,5%-ban okoz klinikai tüneteket, az ún. néma otosclerosisos góccok lényegesen gyakoribbak (23). A klinikai tüneteket nem okozó szövettani otosclerosis, nagyszámú és nem szelektált boncolási adatok szerint a temporális csontok 8–11%-ban észlelhető (23).

Az otosclerosis jellegzetesen kétoldali progresszív halláscsökkenést okoz, de ennek mértékében és időbeli lefolyásában a két fül között jelentős különbség lehet. A halláscsökkenés kezdete általában a 30–50 éves kor közé tehető, de az ettől észlelt negatív vagy pozitív irányú eltérések még nem zárják ki az otosclerosisist. Azt mindenesetre hangsúlyozzuk, hogy 14

éves kor alatt klinikai tüneteket okozó otosclerosis nem alakul ki. Az otosclerosis 2–3-szor gyakrabban alakul ki nőkben, mely hormonális hatásokat feltételez (23). Az emelkedett ösztrogén és progeszteron szintekkel járó állapotok (terhesség, ovuláció indukciós kezelés, menstruáció ovulációs fázisa, orális anticoncepciensek szedése stb.) a már kialakult otosclerosis progresszióját kezdetben fokozhatják.

Az otosclerosis jellegzetesen kétoldali progresszív halláscsökkenést okoz, de ennek mértékében és időbeli lefolyásában a két fül között jelentős különbség lehet. A halláscsökkenés kezdete általában a 30-50 éves kor közé tehető, de az ettől észlelt negatív vagy pozitív irányú eltérések még nem zárják ki az otosclerost. Azt mindenesetre hangsúlyozzuk, hogy 14 éves kor alatt klinikai tüneteket okozó otosclerosis nem alakul ki. Az otosclerosis 2–3-szor gyakrabban alakul ki nőkben, mely hormonális hatásokat feltételez (23). Az emelkedett ösztrogén és progeszteron szintekkel járó állapotok (terhesség, ovuláció indukciós kezelés, menstruáció ovulációs fázisa, orális anticoncepciensek szedése stb.) a már kialakult otosclerosis progresszióját kezdetben fokozhatják.

Az otosclerosis a maga nemében egyedülálló emberi betegség, amelynek nincs jelenleg ismert természetes állatmodellje. Az otosclerosisos csontremodellációs zavar szevspecificitást mutat az emberi belsőfül csontos tokja (capsula otica) iránt, hiszen az otosclerosisos góccok kizárólag a temporális csontra korlátozódnak, a belsőfülön kívül nem található csontléziók (91). A születés után az enchondrális csontosodás a capsula oticában és a stapes talpban indul el és általában egy éves korra be is fejeződik (37, 52, 62). Ha egyszer elmeszesedett, a capsula otica már nem mutat jelentősebb remodelációt. A perilymphaticus térrel szomszédos csontban az átépülés szinte teljesen hiányzik (30, 62). Élettani körülmények között az osteoclastok és osteoblastok metabolikus aktivitásának eredője a normális csontátépülés, amely szinte soha sem tapasztalható a felnőtt oticus capsulában (30, 62). Annál is inkább, mert a belsőfül csontos tokjában normális esetben nem mutathatók ki sem osteoclastok sem osteoblastok, prekursor sejtjeik pedig teljesen inaktívak (62). Ezt a nyugvó állapotot még erős traumák sem zavarják meg, hiszen a temporális csont törései után nem alakul ki valódi csontos callus (62). A capsula oticát három csontszerű réteg alkotja, úgymint az endostealis réteg közvetlenül a perilymphaticus tér mellett, a középső globuli interosseus, amely embryonális porcmaradványként fogható fel és a külső periostealis réteg (62). Eddigi megfigyelések szerint a középső embryonális réteg az otosclerosisos góccok kialakulásának predilekciós helye lehet (23, 30, 37, 52, 62).

Az elmúlt hat évtizedben (1947 és 2009 között) a PubMed adatbázisban kereshető módon 4745 közlemény jelent meg az otosclerosis patológiájáról, gyógyszeres- és sebészi kezeléséről. Az elmúlt 25 év alatt 1593 tanulmányt publikáltak az otosclerosisról, azonban csak 98 dolgozat közölt adatokat a betegség etiopatogenezisére vonatkozóan, és ezek között is csak 31 olyan közlemény szerepelt, amelyben az otosclerosis diagnózisa a stapes talp párhuzamosan elvégzett kórszövetteni vizsgálatán alapult.

Az utóbbi évtizedek intenzív laboratóriumi és klinikai kutatásainak dacára az otosclerosis etiopatogenezise teljes egészében nem tisztázott. Sajátos szempontok alapján rendszerezett áttekintésünkben összefoglaljuk a széles egyetértésen alapuló és a rendhagyó véleményeket az otosclerosis szervspecifitására valamint a betegség kialakulását és progresszióját elősegítő virális-, genetikai-, gyulladásos-, autoimmun-, környezeti-, hormonális és más tényezőkről. Jelen dolgozat célja az otosclerosis etiopatogenezisével kapcsolatos eddigi ismeretek összefoglalása a jövőbeni lehetséges gyógyszeres kezelés kidolgozásának fényében.

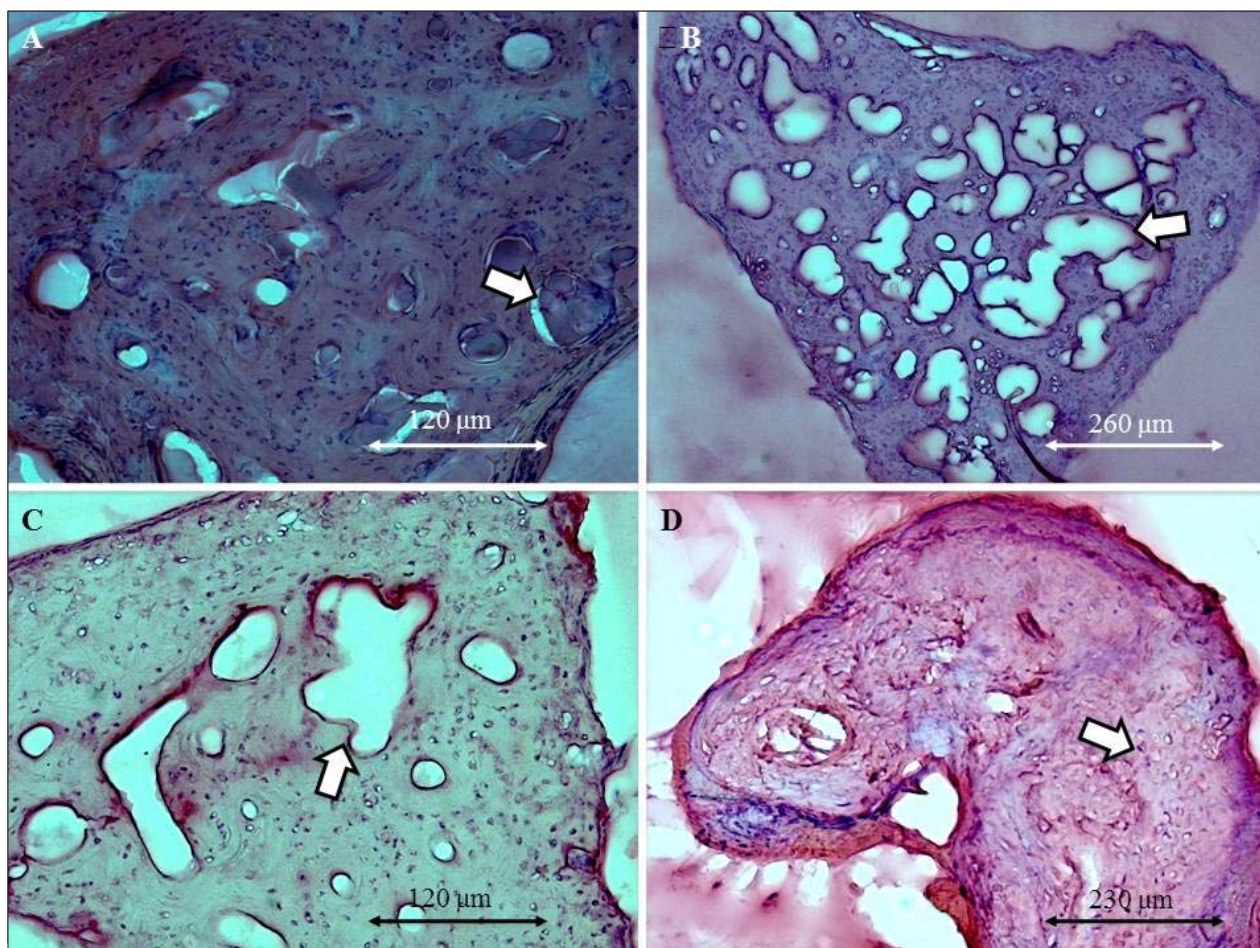
## Anyagok és módszerek

Az 1984. és 2009. között megjelent releváns, az otosclerosis etiopatogenezisével, molekuláris biológiájával, genetikájával, és szövettanával foglalkozó tanulmányok módszeres átvizsgálását végeztük el. A közleményeket a PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) bővített kereső funkciójával (advanced search) választottuk ki. A szakirodalmi keresés a következő kifejezéseket, kulcsszavakat tartalmazta: *otosclerosis AND otospongiosis, stapes fixation, measles virus, histology, histopathology, immunohistochemistry, genetics, gene, etiopathogenesis, review, cytokine, epidemiology, hormone, sex, gender, collagene, HLA, MHC, fluoride, metabolism, receptor*. A közlemények beválasztási szempontjai között szerepelt, hogy az otosclerosis etiopatogenezisének vizsgálatát alaptudományos módszertannal (molekuláris biológiai/genetikai módszerek) végezték és a szerzők közül legalább egy fül-orr-gégészeti intézményben (nem feltétlenül fül-orr-gégészeként) dolgozott. Végül 91 közlemény felelt meg a fenti kritériumoknak.

## Organotropizmus és kórszövetten: miért csak az emberi oticus capsula érintett?

### Az otosclerosis kórszövettena

Az otosclerosis kórszövetteni jellegzetességeit a XIX. század fordulójától kezdve igen intenzíven ta-



1. ábra. Az otosclerosis különböző stádiumainak kórszöveti megjelenése (hematoxylin-eozin festés).

A: Aktív (I. fokozat) otosclerosis a stapes talp elülső pólusában. Hypercellularitas, intenzív basophil festődés és sokmagvú osteoclastokkal és hyalinnal (fehér nyíl) kitöltött pseudovascularis terek láthatóak.

B: Mérsékelt aktivitású otosclerosis góc (II. fokozat) a stapes talp hátsó pólusában. A pseudovascularis terek kitágultak és üresek (fehér nyíl). A stapes talp kifejezetten vastos. Az osteoid állomány basophilias és hypercellularitást mutat, azonban aktív osteoclastok nem azonosíthatóak.

C: Inaktív (III. fokozat) otosclerosis góc a stapes talp hátsó pólusában. Az osteoid állomány eosinophil festődést mutat, emellett elsősorban elhelyezkedő osteocyták láthatóak. A fehér nyíl egy nagy osteolyticus lacunát jelöl.

D: Inaktív, kiégett (IV. fokozat) otosclerosis góc intenzív eosinophil festődéssel és acelluláris oszteoid állománnyal (fehér nyíl). A cement vonalak szövédékes mintázata jól megfigyelhető

nulmányozták, ennek ellenére a betegség patogeneze napjainkban is tisztázatlan. Az otosclerosis kórszövettanát hypercellularitással és hypervascularisatióval jellemzett multiplex osteolyticus góccal uralkodnak, amelyek elsősorban a pericochlearis (35%) és a perilabyrinth (15%) régióban, az ovális (90%) és a kerek ablak (40%) szomszédságában, valamint a stapes talpban (95%) alakulnak ki (23, 37, 52, 91). A stapes szárai rendszerint nem érintettek, mivel fejlődési eredetük (Reichert-féle porc, II. ún. hyoid garatív) a stapes talptól (capsula otica mesodermája) jelentősen eltér (37, 62). Az aktív otosclerosis gócot számos metabolikusan aktív osteoclast, többmagvú óriássejt valamint laza kötőszövetes stroma ágyazott fibroblast és proliferáló endothelium alkotja (1. ábra) (30, 37, 77). Az otosclerosis góc kórszövetta-

ni aktivitásában négy, egymással láncszerűen kapcsolódó fokozat különíthető el a cellularitás, az osteoclastok és osteoblastok jelenléte, a vascularisatio foka és az extracelluláris kollagén mátrix mennyisége alapján (1. ábra) (70). Az otosclerosis aktív fázisában a hypervascularisált osteolyticus góccal hematoxylin-eozinnal jellegzetesen sötétkékre festődnek (1. ábra). Az aktív otosclerosis fontos sajátossága a csontkollagén fibrillumok örvénylő, szövédékes mintázata, amelyek teljesen szabálytalanul keresztül-kasul futnak az otosclerosis góccban (37, 52, 77). A kollagénrostok mintázatának elemzése során jól kivehető, éles határvonalakat írtak le a normális és a dystrophiás csont között (37, 52, 77). Az otosclerosis korai aktív stádiumát néhány év elteltével a köztes- és végül az inaktív (kiégett) stádium követi. Ezekben a

stádiumokban az osteolysis és az újcsontképződés szövettani jellegzetességei fokozatosan eltűnnek, végül felismerhetetlenné válnak (1.B, C ábra). Az inaktív otosclerosisban az osteoclastok és a többmagvú óriássejtek teljesen eltűnnek, azonban néhány osteoblast és osteocytá még jelen lehet az érintett csontterületben (1.D ábra) (1). Az inaktív otosclerosis gócban a korábban tágas vascularis- illetve pseudo-vascularis ürök a lamellaris csontappozíció következtében elmosódottá válnak és beszűkülnek (1.D ábra) (1). Az otosclerosis góc ebben a fázisban jellegzetesen eosinophil, rózsaszín hematoxylin-eozin festődést mutat (1.D ábra) (37). Egy temporális csonton belül gyakran aktív- és inaktív otosclerosis gócban is megfigyelhetők (23, 30, 37, 52). Napjainkban az otosclerosis és a nem-otosclerosis stapes fixációk pontos differenciál diagnózisa kizárólag a műtéti úton eltávolított ankylotikus stapes talpak kórszövettani vizsgálatával lehetséges, hiszen a preoperatív diagnosztikai eljárások, mint a nagy felbontású CT, MRI és az audiometria gyakran bizonytalan eredményeket szolgáltatnak (41, 42). Ennek hangsúlyozása azért fontos, mert friss tanulmányok adatai alapján a korábban otosclerosisosnak tartott stapes fixációk több mint egyharmada nem-otosclerosisos stapes ankylosis következménye (41, 42). Ezen kívül szoros összefüggés állapítható meg a stapes fixációk kórszöveti típusa (otosclerosis vs. nem-otosclerosis), az audiológiai rendellenességek és a halláscsökkenés időtartama között is (41, 42). Az otosclerosis a nem-otosclerosisos stapes fixációkkal összehasonlítva, szignifikáns különbség mutatkozott a mély frekvenciákon mért csont-lég köz értékek és a 2000 Hz-es frekvencián mért csontvezetési hallásküszöbök között (41, 42). Ennél fogva a stapes fixációk különböző típusainak kórszövettani és molekuláris biológiai differenciál diagnózisa nélkülözhetetlen ahhoz, hogy meghatározzuk a stapes ankylosis etiológiáját, miután sem klinikai jellemzők, sem más diagnosztikus tesztek nem képesek megbízhatóan különbséget tenni az otosclerosisos és a nem-otosclerosisos stapes fixációk között.

### Az otosclerosis immunhisztokémiája

Az otosclerosisos gócban immunhisztokémiai vizsgálata a technika gyors elterjedésével az 1990-es évek fordulójától kapott egyre nagyobb figyelmet (4, 69, 79, 92). Számos közlemény támasztja alá, hogy az otosclerosis szoros etiológiai kapcsolatban áll a patológiai értelemben vett gyulladási folyamatokkal, a megzavart kollagén expresszióval és a virális receptorok valamint vírusantigének jelenlétével (4, 70, 79, 92) (1. táblázat). Niedermeyer és mtsai (69) különbö-

ző kollagén típusok expressziós mintázatát és kifejeződési szintjét vizsgálták az otosclerosisos szövetben. A IV. és az V. típusú kollagén kifejezetten emelkedett expresszióját találták (69). Ezenkívül az otosclerosisos csontléziók erőteljes I. típusú kollagén kifejeződést is mutattak szemben a korábban rokonbetegségnek tartott osteogenesis imperfecta-val (69). Ezzel szemben, a II. típusú kollagén, amelyet korábban szintén az otosclerosis patogenezisével hoztak kapcsolatba, nem mutatott különbségeket az expresszióban az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (69).

Más kutatócsoportok a krónikus gyulladás és a következményes osteolysis szerepét erősítették meg az otosclerosis patogenezisében: Arnold és mtsai CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T-sejteket találtak az otosclerosisos gócban perivascularis tereiben; Altermatt és mtsai C3-C5a komplement fragmentumokat, míg Schrader és mtsai  $\beta_2$ -mikroglobulint mutattak ki az aktív otosclerosisos gócban található osteoclastok és többmagvú óriássejtek felszínén (2, 4, 74).

Bár később több tanulmány is alátámasztotta a perzisztáló, defektív kanyaróvírus fertőzés otosclerosisban betöltött etiológiai szerepét, Arnold és mtsai (2, 4) szolgáltatották az első immunhisztokémiai bizonyítékot a paramyxovírusból és rubeola vírusból származó antigének jelenlétére otosclerosisos szövetekben.

Kutatócsoportunk szerint a capsula otica perzisztáló kanyaróvírus fertőzése emelheti a kanyaróvírus receptor (CD46, vagy membrane cofactor protein, MCP) expresszióját az otosclerosisos gócban lévő osteoclastokon és endothelsejteken (47). Ebben a tanulmányban az otosclerosisoshoz az osteoclastok szignifikánsan emelkedett CD46 expressziója társult a kanyaróvírus negatív nem-otosclerosisos stapes fixációkhoz és a normál stapes talpához képest (47). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az otosclerosisban észlelhető, pathológiás csontremodelláció kapcsolatban lehet a capsula otica perzisztáló kanyaróvírus fertőzésével és az emelkedett CD46 receptor expressziós szintekkel (47).

Az már korábban is világos volt minden otosclerosisos foglalkozó kutatócsoport számára, hogy a gócban található osteoclast-szerű sejtek különleges fenotípussal bírnak, azonban ennek immunhisztokémiai bizonyítása viszonylag sokáig váratott magára (44). Karosi és mtsai CD51<sup>+</sup>/CD61<sup>+</sup> embrionális osteoclastokat és osteoclast prekursor sejteket találtak az otosclerosisos gócban, amelyek normális esetben kizárólag az embrionális fejlődés 4–6 hetében azonosíthatók a capsula oticát alkotó mesodermában (44). Kutatócsoportunk szerint a capsula otica perzisztáló kanyaróvírus fertőzése indukálhatja a nyugvó

## Az otosclerosis immunhisztokémiájának összefoglalása

Célféherje	Első közlés	Eredmény	Következtetés
I-es típusú kollagén	Niedermeyer és mtsai., 2007 (12)	Expressziója az aktív otosclerosis góciókban intenzíven emelkedett	Az otosclerosis és az osteogenesis imperfecta etiológiai kapcsolata kizárható
II-es típusú kollagén	Niedermeyer és mtsai., 2007 (12)	Normális immunreakció az aktív otosclerosis góciókban	Nincs bizonyíték a II-es típusú kollagén ellenes immunreakcióra
IV-es típusú kollagén	Niedermeyer és mtsai., 2007 (12)	Expressziója az aktív otosclerosis góciókban intenzíven emelkedett	Fokozott újsont- és aberráns csontképződés
V-ös típusú kollagén	Niedermeyer és mtsai., 2007 (12)	Expressziója az aktív otosclerosis góciókban intenzíven emelkedett	Fokozott újsont- és aberráns csontképződés
Kanyaróvírus antigének (mátrixprotein, nukleoprotein, haemagglutinin)	Arnold és mtsai., 1988 (38)	A kanyaróvírus eredetű nukleoprotein, mátrixprotein és haemagglutinin kimutatása az otosclerosis góciókban	Bizonyíték a kanyaróvírus jelenlétére és az aktív vírusreplikációra
Gyulladásos markerek	Arnold és mtsai., 1990 (13)	CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> T-lymphocyták, komplement fragmentumok és béta2-mikroglobulin kimutatása az aktív otosclerosis góciókban	Bizonyíték az otosclerosis gyulladásos pathomechanizmusát illetően
Kanyaróvírus receptor (CD46)	Karosi és mtsai., 2007 (16)	A CD46 fokozott expressziót mutat az otosclerosis góciókban	Felmerült a kanyaróvírus receptorok lehetséges etiopathogenetikai szerepe
Osteoclast funkcionális antigén (CD51/61)	Karosi és mtsai., 2006 (17)	A CD51/61 embrionális fehérjekomplex kimutatható az otosclerosis góciók osteoclastjainak felszínén	Bizonyíték az otosclerosis gócot alkotó sejtek embrionális eredetét illetően
Bone morphogenetic protein receptor (BMPr)	Lehnerdt és mtsai., 2007 (69)	A BMPr-IB és a BMPr-II fokozott kifejeződést mutat az otosclerosis góciókban	A BMP biológiai hatásai egy speciális BMP receptor clusteren keresztül valósulnak meg az otosclerosisban
Mucopoliszacharidok	Ye és mtsai., 1995 (11)	Aktív otosclerosisban a chondroitin-szulfát fokozott expressziója észlelhető	Fokozott újsont- és aberráns csontképződés

CD51<sup>+</sup>/CD61<sup>+</sup> embrionális osteoclastok reaktivációját otosclerosisban (44). A CD51<sup>+</sup>/CD61<sup>+</sup> embrionális sejtek (pre-osteoclastok és ezek prekursor sejtjei) fenotípusosan közel állnak a CD34<sup>+</sup> omnipotens őssejtekhez, azonban a celluláris differenciáció kissé magasabb fokán állnak (44). A fenti megfigyelés további adalékul szolgálhat a belsőfül őssejt kutatás számára (44). Összefoglalva, a kanyaróvírus RNS szekvenciákat tartalmazó reaktivált CD51<sup>+</sup>/CD61<sup>+</sup> osteoclastok jelenléte és az emelkedett CD46 expresszió képezheti az otosclerosisban észlelt gyulladásos csontremodellizációs zavar alapját (44, 47, 79).

## Az otosclerosis genetikája

### Asszociáció az I. osztályú MHC antigénrendszerrel

Az I. típusú fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) individuális expressziós mintázatával számos autoimmun betegséget hoztak összefüggésbe. A humán leukocytá antigén (HLA) kapcsolatát az otosclerosisral először az 1980-as években *Dahlqvist és mtsai* (22) vetették fel, azonban nem találtak szignifikáns emelkedést egyetlen MHC I. osztályba tartozó antigén prevalenciáján

ban sem. Ezzel szemben a HLA-B40 antigén gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt az otosclerosis betegek fehérvérsejtjein, mint az egészséges véradókban (22). A HLA antigének gyakorisága nem függött össze a nemi hovatartozással vagy az otosclerosis esetleges családi halmozódásával (56). *Miyazawa és mtsai* (63) 62 nem rokon, klinikai otosclerosisban szenvedő (*stapes fixáció, mivel szövettani vizsgálat nem történt – a szerzők megjegyzése*) japán beteg HLA expressziós mintázatát vizsgálták. A HLA-Aw33 allél frekvenciája szignifikánsan magasabb volt az otosclerosis betegekben (24%) mint a kontroll csoportban (9%). *Bernstein és mtsai* (8) felmérték a HLA allélgyakoriságokat egy nem rokon betegekből álló populációban, amelynek különböző hallászavarai voltak, beleértve az otosclerost, Mènière-betegséget, stria vascularis atrophia eredetű presbyacusist, valamint a sensorineurális halláscsökkenés más típusait. Ebben a 27 betegre kiterjedő előzetes tanulmányban a betegek 44%-a a HLA-DQw2-DR3-C4BSf-C4A0-G11:15-Bf:0.4-C2a-HSP70:7.5-TNFa5-B8-Cw7-A1 MHC haplotípust kiterjedten expresszálta az általános populáció 7%-os gyakoriságához hasonlítva (8).

### **Kollagén allélek – COL1-A1/A2 polimorfizmus**

Az osteogenesis imperfecta a csökkent (1a, 1b), vagy hiányzó (1c, 2) I. típusú kollagén szintézis autoszómális domináns genetikai betegsége. *McKenna és mtsai* (56) felvetették, hogy az otosclerosis összefügghet az enyhe osteogenesis imperfecta genetikai hibáival az I. típusú kollagénben. Szignifikáns összefüggést találtak a klinikai otosclerosis és az I. típusú kollagén (COL1A1) gén között, három különböző, a génen belüli polimorf marker alkalmazásával (56). Ebben a tanulmányban a klinikai otosclerosis néhány esete összefüggött a COL1A1 génen belüli mutációkkal is (56). Később ugyanez a kutatócsoport meghatározta a COL1A1 mRNS expresszióját klinikailag otosclerosisos betegekből származó dermális fibroblaszt tenyészetekben, annak érdekében, hogy azonosítsák a COL1A1 génben észlelhető genetikai abnormalitásokat hasonlóan az I. típusú osteogenesis imperfecta-hoz (59). A klinikailag otosclerosisos betegek kis csoportja az egyik COL1A1 allél csökkent expresszióját mutatta, mialatt a legtöbb esetben a COL1A1 allélek expressziója hasonló volt az egészséges kontrollokéhoz (59). *McKenna és mtsai* (60) szintén felvetettek egy lehetséges kapcsolatot az otosclerosis és az osteoporosis között. Szignifikáns összefüggés volt az otosclerosis és a COL1A1 első intronjának Sp1 helye között. Az Sp1 helyek allélfrekvenciája hasonló volt otosclerosisban és osteopro-

sisban (60). A szerzők már akkor hangsúlyozták, hogy a jövőben prospektív klinikai tanulmányok szükségesek ezen eredmények alátámasztásához (19). Ezekkel a közleményekkel ellentétben *Rodríguez és mtsai* (73) nem találtak bizonyítékot, ami megerősítené a vélt kapcsolatot a COL1A1 és COL1A2 gének valamint az otosclerosis etiopatogenezise között. *Chen és mtsai* (17) azonosították a COL1A1 gén otosclerosis iránti fogékonyságért és rezisztenciáért felelős haplotípusait, melyek expressziója szignifikánsan összefüggött az otosclerosisral a kaukázusi fehér populációban. Az ígéretes eredmények ellenére hangsúlyoznunk kell, hogy az I. típusú kollagén egy rendkívül általános struktúr fehérje, melynek mutációi többféle súlyos csont abnormalitáshoz vezetnek és nem korlátozódnak a stapes talpra valamint a capsula oticára. Ennek megfelelően, habár néhány otosclerosisos betegben a COL1A1 gén polimorfizmusa kapcsolódott a betegséghez, a legtöbb esetben a klinikai otosclerosis más genetikai eltérések lehetőségét vetette fel.

### **Otosclerosis (OTSC) gének: kapcsoltsági (linkage) analízis**

Már az alfejezet elején hangsúlyoznunk kell, hogy a következő tanulmányok szerzőinek genetikai vizsgálatai kapcsoltsági analízist tartalmaznak, amelyek stapes fixációban szenvedő betegeken végeztek el feltételezve az otosclerost, anélkül, hogy az eltávolított stapes talpak szövettani vizsgálatával megerősítették volna a diagnózist (3, 7, 14, 82, 85–87). A 2. táblázat mutatja be a főbb, otosclerosisához kapcsolódó géneket. Az epidemiológiai tanulmányok többségét halmozottan előforduló stapes fixációval jellemzett családokon végezték és kb. 40–45%-os inkomplett penetranciával bíró autoszómális domináns öröklődést találtak (85, 86). A genetikai kapcsoltsági tanulmányok nyolc lókuszt jelenlétét mutatták ki (OTSC1-OTSC8), amelyek egyenként a 15q.1, 7q.23, 6p.4, 16p.46, 3p.2, 6p.7 és 9p.29 kromoszómákon helyezkednek el (3, 7, 14, 82, 85–87) (2. táblázat). Habár ezek a lókusztok feltérképezettek, a gének és fehérjetermékeik ismeretlenek, mindemellett kevés információnk van ezen géneknek az otosclerosis kialakulásában játszott szerepére vonatkozóan (2. táblázat). Bár klinikai hasonlóságok és néhány genetikai asszociációkat vizsgáló tanulmány felvetette az etiológiai kapcsolatot az otosclerosis és az osteogenesis imperfecta között, a két betegség közös genetikai háttérének nincs bizonyítéka (24, 65). Az otosclerosis inkább tekinthető egy komplex csontremodellációs betegségnek, mint közös genetikai monogénes öröklésmentet követő genetikai zavarnak (65). A fenti

## Az otosclerosissal kapcsolatba hozható gének, lókuszek jellemzői

Gén	Első közlés	Kromoszómális lokalizáció	Fehérje/Funkció	Szomszédos gének (5' – / – 3')
OTSC1	Tomek és mtsai., 1998 (34)	15q25-q26	ismeretlen	Ferritin könnyű lánc/Feltételezett fehérje
OTSC2	Van Den Bogaert és mtsai., 2001 (29)	7q34-q36	ismeretlen	Szagló receptor/ Feltételezett fehérje
OTSC3	Chen és mtsai., 2007 (27)	6p22.3-p21.2	ismeretlen	WD repeat domain 46"/ 6. kromoszóma „open reading frame 222”
OTSC4	Brownstein és mtsai., 2006 (33)	16q21-q23.2	ismeretlen	Dihidroorotát dehidrogenáz/ Vomeronazális 2 receptor 10 pszeudogén
OTSC5	Van Den Bogaert és mtsai., 2001 (29)	3q22-q24	ismeretlen	FLJ43329 fehérje/Savanyú foszfátáz-szerű fehérje 2
OTSC6	N/A*	ismeretlen	ismeretlen	ismeretlen
OTSC7	Thys és mtsai., 2007 (32)	6q13-q16.1	ismeretlen	6. kromoszóma „open reading frame 117”/Feltételezett fehérje
OTSC8	Bel Hadj Ali és mtsai., 2008 (30)	9p13.1-9q21.11	ismeretlen	ismeretlen
CD46	Karosi és mtsai., 2008 (50)	1q32	CD46/kanyaróvírus receptor	Komplement komponens (3b/4b) receptor 1-szerű fehérje/Feltételezett fehérje
TGF- $\beta$ 1	Thys és mtsai., 2007 (32)	19q13.2; 19q13.1	TGF- $\beta$ 1/ Proinflammatorikus cytokin, növekedési faktor	„Coiled-coil domain containing 97”/„B9 protein domain 2”
COL1A1	McKenna és mtsai., 1998 (22)	17q21.33	I-es típusú kollagén/struktúr fehérje	Szarkoglikán/ „Similar to SMT3B protein”
BMP2	Schrauwen és mtsai., 2008 (68)	20p12	Bone morphogenetic protein/ szabályozó fehérje	Feltételezett fehérje/„FUS interacting protein (serine/arginine-rich) 1 pseudogene 2”
BMP4	Schrauwen és mtsai., 2008 (68)	14q22-q23	Bone morphogenetic protein/ szabályozó fehérje	„DDHD domain containing 1”/ ATP szintetáz

\*N/A = nincs adat

gének további jellemzése és vizsgálata az otosclerosis etiopatogenezisének és öröklődésének jobb megértéséhez vezethet.

### Vírus infekció: a kanyaróvírus és a kanyaróvírus receptor (CD46) szerepe az otosclerosis etiopathogenezisében

#### Perzisztáló kanyaróvírus fertőzés otosclerosisban

A kanyaróvírus osteoclastokban történő elektronmikroszkópos kimutatása mellett egyre több bizonyíték

tanúskodik a perzisztens kanyaróvírus fertőzés szerepéről az otosclerosis pathogenezisében (4, 41, 42, 79, 80). A Paramyxovírus fertőzés következménye más csont rendellenesség is lehet, mint például a Paget-kór (70). Nagyszámú tanulmányt indítottak az a céllal, hogy meghatározzák a kanyaróvírus etiológiai szerepét az otosclerosisban (4, 5, 41, 42, 57, 79). A kanyaróvírus egy a Paramyxovírus családba tartozó RNS vírus, amely negatív egyszálú RNS-t tartalmaz (70). A kanyaróvírusnak nincs neuraminidáza (NM), de tartalmaz egy fúziós fehérjét (FP), amely részt vesz a scyntityum képzésben, valamint hemagglutinint (HP) és hemolizint (HL) (70). A

nukleoprotein (NP) és a mátrix protein (MP) szükséges a virális RNS stabilizációjához és replikációjához (5, 70). McKenna és mtsai (57) pleomorf filamentózus paramyxovírus partikulumokhoz hasonló struktúrákat észleltek otosclerosis osteoclastokban elektronmikroszkóppal. Arnold és mtsai (6, 66, 67) kimutatták a kanyaróvírus-specifikus IgG jelenlétét az otosclerosis betegek stapedectomy során nyert perilympa mintáiban. A kanyaróvírus MP és NP jelenlétét szintén megerősítették az otosclerosis betegek stapedectomy során nyert stapes talp- és post mortem eltávolított cochleáris mintáiban (66, 67). Nagy mennyiségű kanyaróvírus eredetű fehérjé-, beleértve a mátrixproteint, fúziós proteint, és a hemagglutint - mutattak ki osteoclastok, fibroblasztok, embryonalis chondrocyták és a proliferáló endothelsejtek felszínén (55, 66, 67).

Érdekes módon alacsonyabb kanyaróvírus-ellenes IgG szinteket észleltek az otosclerosis betegek szérumban az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (45, 54). Úgy gondoljuk, hogy a kanyaróvírus-ellenes IgG szérumszint meghatározásának és a vezetékes halláscsökkenés együttes kimutatásának igen magas specifitása (90%) és szenzitivitása (96%) van az otosclerosis preoperatív diagnózisában (45). Eredményeink alátámasztják, hogy a csökkent kanyaróvírus-ellenes IgG szintek a vezetékes halláscsökkenésben szenvedő betegekben otosclerosisra utalhatnak, míg szerokonverziót igazoló 12 IU/ml feletti kanyaróvírus-ellenes IgG szérumszintek inkább a nem-otosclerosis stapes fixációk diagnózisát erősítik meg (45). Kutatócsoportunk és mások is kimutatták a kanyaróvírus RNS-t az otosclerosis stapes talpakban RT-PCR technika alkalmazásával (26, 40, 58). Ennek ellentmondó eredmények is születtek, hiszen Grayeli és mtsai (29), nem tudtak kanyaróvírus eredetű RNS-t kimutatni az otosclerosisosnak feltételezett stapes talpakban. Azonban Grayeli és mtsai (29) egy viszonylag régi, nagy nukleinsav igényű RT-PCR technikát alkalmazva, nem tudtak párhuzamos szövettani vizsgálatokat is végezni a stapedectomy során eltávolított 4 stapes talpban. Befejezésül, számos bizonyíték tanúskodik arról, hogy az otosclerosis egy patológiai értelemben vett gyulladós betegség, amely szoros kapcsolatban áll a capsula otica perzisztáló kanyaróvírus fertőzésével.

### **A kanyaróvírus receptor (CD46) és az alternatív splicing során keletkező receptor izoformák szerepe**

Amint már fentebb említettük a kanyaróvírus emberi celluláris receptora a CD46 antigén, amelyet membrán kofaktor proteinként (MCP) is ismernek.

A CD46 kofaktor aktivitással bír C3b és C4b komplement komponensek szérumszintjének inaktiválásában, ami védi a gazdaszervezetet a komplement rendszer okozta károsodástól (48). A CD46 mRNS-e egyetlen génről íródik át, amely az 1q32 kromoszómán helyezkedik el, azonban poszt-transzlációsan módosul a rendhagyó *alternatív splicing* során (48). **„Alternatív splicing”:** a DNS-ről átíródott mRNS rendhagyó poszttranszlációs módosulása, melyet az elmúlt 20 évben fedeztek fel. A folyamat lényege, hogy egy adott génről átíródott mRNS számos fehérjét kódolhat, melyek keletkezése egy időben is történhet. Az alternatív splicing úgynevezett spliciosomákban megy végbe, melyek az endoplasmaticus reticulumokon kívül helyezkednek el. Ez a folyamat csak néhány gént érint, szabályozása ismeretlen. Felfedezésével megrendült az „egy gén egy fehérje” több évtizedes, megdönthetetlennek vélt dogmája. (a szerzők megjegyzése) A CD46 egy I. típusú transzmembrán glikoprotein és 14 eddig ismert *alternatív splicing* variánssa van, amelyek eltérő mintázatban fejeződnek ki minden sejtmaggal rendelkező emberi sejt felszínén (48). Speciális funkciókat korábban még nem kapcsoltak az izoformák ko-expressziós mintázatához. Hangsúlyozzuk, hogy a CD46 közvetítette szignálok nagyobb hatékonysággal aktiválják a T-sejteket, mint a hagyományos CD3 és CD28 molekulák által közvetített molekuláris stimulus (48). Kutatócsoportunk szignifikánsan emelkedett CD46 immunreakciót talált otosclerosis stapes talpakban (48,79). Továbbá négy új CD46 *alternatív splicing* variánst találtunk az otosclerosis stapes talpakban, amelyeket *os1*, *os2*, *os3* és *os4*-nek neveztünk el. Ezek az újonnan leírt CD46 izoformák rövidebb, vagy hiányzó transzmembrán doménnel rendelkeznek, és egy egészen ritka cytoplasmaticus farokkal, amelyhez megváltozott jelátvitel társul. Mindemellett a kanyaróvírus megkötő képességük változatlan maradt (48). A kanyaróvírus receptorok otosclerosisban észlelt speciális expressziós mintázata és az otosclerosis-specifikus CD46 variánsok megváltozott funkciói magyarázhatják az otosclerosis szervspecifitását és virális patogenezisét (48, 79).

## **Autoimmunitás és gyulladás**

### **Kollagén-ellenes autoantitestek**

A capsula otica elleni autoimmun reakció feltehetően az egyik lehetséges etiológiai tényezője az otosclerosisnak; noha az adatok némiképp ellentmondásosak (80). Yoo és mtsai (94) első alkalommal mutattak ki autoantitesteket a II. típusú kollagénnel szemben otosclerosisos betegek szérumban. Ennek ellenére, Sørensen és mtsai (78) valamint Lolov és

mtsai (53) nem találtak szignifikáns különbséget a kollagén-ellenes autoantitestek termelésében az otosclerosisos betegeket az egészséges egyénekből álló kontroll csoporthoz viszonyítva. Mindazonáltal Lolov és mtsai (53) némileg emelkedett szérumszintű autoantitest koncentrációkról számoltak be azon otosclerosisos betegek szérumában, akiknél a betegség előrehaladott állapotú volt. Később Joliat és mtsai (39), Bujia és mtsai (15), valamint Helfgott és mtsai (32) a II. és IX. típusú kollagén elleni autoantitestek emelkedett szintjét mutatták ki az otosclerosisos betegek szérumában az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Yoo és mtsai (95) közölték azt, hogy a II. típusú kollagénre specifikusan indukált autoimmun reakció patkányokban okozhat lyticus csontléziókat a capsula oticában, amely nagyon hasonlít az otosclerosisra. Ez az otosclerosis autoimmun állatmodellje lehet (95). Eredményeiket eddig senki sem tudta megismételni: Harris és mtsai (31) nem tudtak ilyen léziókat azonosítani hasonló állatmodellben. Ennélfogva a kollagénnel szembeni autoimmun reakció ugyan szerepet játszhat az otosclerosis pathogenezisében, azonban primer etiológiai szerepe meglehetősen kérdéses (80, 95).

### **Transzformáló növekedési faktor béta 1 (Transforming growth factor $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)**

A TGF- $\beta$ 1 egy általánosan elterjedt (ubikviter) citokin, amely szerepet játszhat az otosclerosis pathogenezisében, különböző gyulladásos betegségekben, a szöveti fibrosisban és a gyógyulásban. Néhány esetkontroll tanulmány szerint a TGF- $\beta$ 1 expressziója szoros kapcsolatban áll az otosclerosis pathogenezisével (83). Egy nagy belga-, holland és francia partnerekből álló csoport SNP (egyedi nukleotid polimorfizmus – *single nucleotide polymorphism*) analízise számolt be szignifikáns összefüggésekről a TGF- $\beta$ 1 génben lévő T263I SNP és az otosclerosis között (83). Ezekben a csoportokban az általánosan elterjedt I263 variáns alul-reprezentált, és ennél fogva védelmet nyújthat a betegséggel szemben (83). Később Thys és mtsai (84) hozzátették, hogy az I263 allélikus variáns protektív és biológiailag sokkal aktívabb, mint a T263-as „otosclerosis-rizikó” allél. Szintén ez a csoport találta meg a TGF- $\beta$ 1 három különböző nem szinoním variánsát (E29, A29 és I241) négy otosclerosisos betegben, ami befolyásolhatta a TGF- $\beta$ 1 funkcióját és aktivitását (84). Ezek az adatok azt sugallják, hogy a TGF- $\beta$ 1 különböző ritka aminosav variánsai hozzájárulhatnak az otosclerosisra szembeni fokozott fogékonysághoz. Bodo és mtsai (9) otosclerosisos sejteket és szövetkultúrákat kezeltek TGF- $\beta$ 1-el. Ez a citokin elnyomta a teljes kollagén és

glükózaminoglikán szintézist, ugyanakkor stimulálta az otosclerosisos sejtek fibronectin szekrécióját a normál sejtekhez viszonyítva (9). Ennélfogva TGF- $\beta$ 1 érintett lehet az otosclerosis pathogenezisében a megváltozott extracelluláris mátrix termelésén keresztül.

### **Tumor nekrosis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) és az osteoprotegerin-RANK-RANKL rendszer**

Az emelkedett TNF- $\alpha$  expresszió az otosclerosisos csontban bizonyított, ami kiterjedt osteoclast aktivációhoz és csont resorptióhoz vezethet (43, 46, 61). TNF- $\alpha$  egy proinflammatorikus citokin, amely szerepet játszik az osteolyticus folyamatban, valamint az osteocyták osteoclasttá, vagy osteoblasttá történő differenciálódásában (61). TNF- $\alpha$ -t az aktivált monocyták, macrophagok, B-sejtek, T-sejtek és osteoclastok termelik, és az osteoclastok és osteoblastok közötti kommunikáció fontos paracrin mediátora (43, 46). Az osteoprotegerin (OPG) amelyet TNFRSF11b-nak (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Super Family Member 11b*) is neveznek egy gátló glikoprotein, amely blokkolja az osteoclast formációt és osteolysist, ugyanakkor indukálja az aktivált osteoclastok apoptózisát. Az OPG fő funkciója a kiegyensúlyozott osteoclast és osteoblast funkciókkal jellemezhető normális csontremodelláció (turnover) szabályozása (43, 46). OPG „decoy” receptorként működik: blokkolja a kölcsönhatást a RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B*) és ligandja a RANKL között, és így módon gátolja az osteoclastok képződését, toborzását és aktivációját (2. ábra) (43, 46). Zehnder és mtsai (66) abnormális otosclerosis-szerű csont remodellációt mutattak ki OPG-deficiens egerek capsula oticájában. Kutatócsoportunk felvetette, hogy az otosclerosis korai, aktív fázisában cytotoxikus enzimek (elasztáz, kollagenáz, katepszinok), gyulladásos citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) és komplement fragmentumok (C3a, C3b, C5a) szabadulnak fel az otosclerosisos göcökből (71, 72, 81). Ezek a mediátorok bejuthatnak a perilymphába, és gátolhatják a külső szőrsejtek elektromotilitását (43, 46, 71, 72, 81). Amint azt később tárgyaljuk, ezen eredmények alapján az anti-cytokin biológiai terápia használható lehet az otosclerosis korai gyulladásos fázisának kezelésében.

### **Csont morfogenetikus fehérje (Bone morphogenetic protein, BMP)**

BMP alapvető szerepet játszik az újcsont képzésben és a rekonstrukcióban. BMP a TGF- $\beta$  szuperfamilia tagja, így gyulladásos cytokiniként is hat. Ez arról árulkodik, hogy a BMP különböző típusai részt

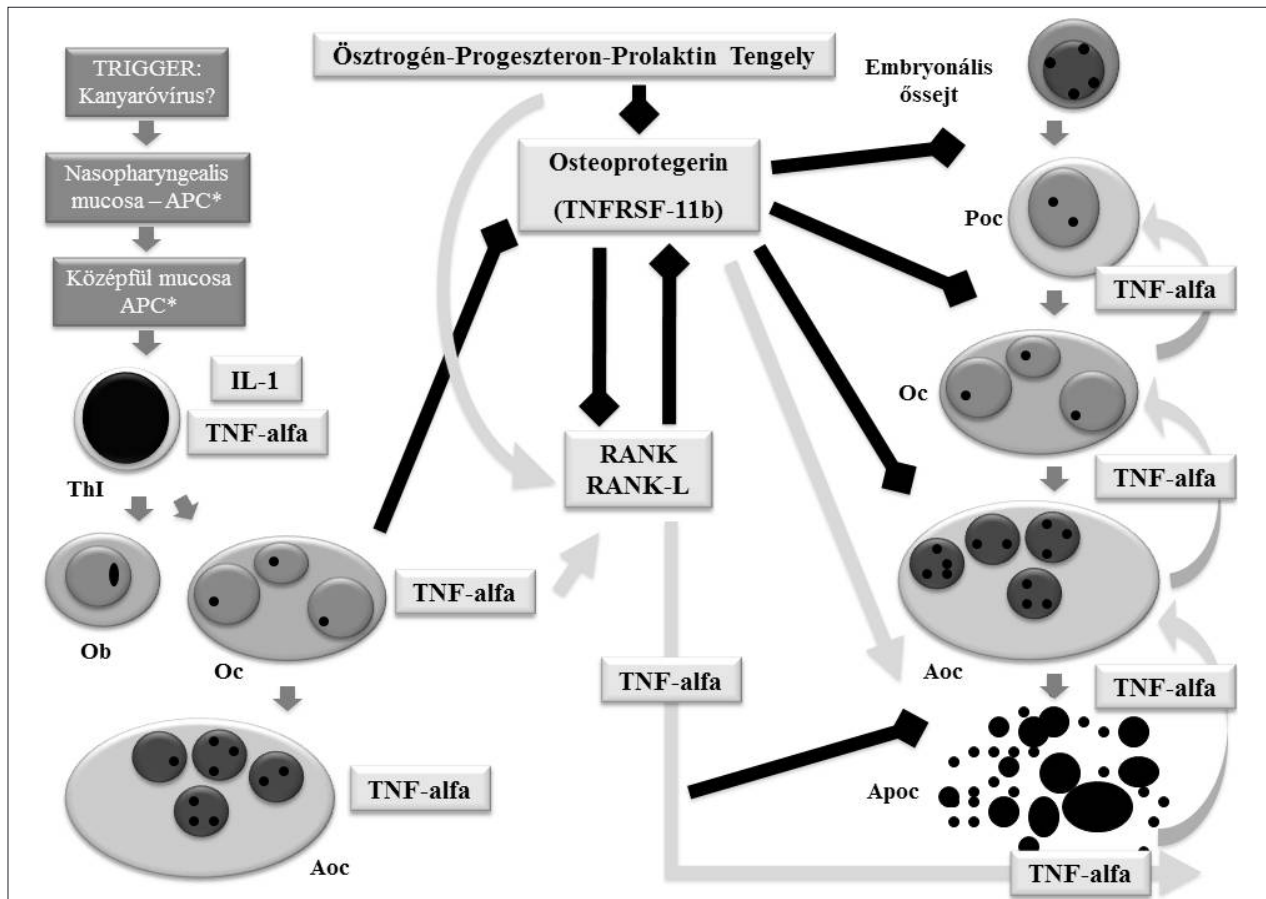
vehetnek az otosclerosist megalapozó kóros csontremodellációban. *Schrauwen* és *mtsai* (75) a különböző BMP izoformák expressziójának kockázati szerepét tanulmányozták az otosclerosis kialakulásában. Szignifikáns kapcsolat volt az otosclerosis és a BMP2 valamint a BMP4 expressziója között (75). *Lehrendt* és *mtsai* (50) BMP izoformák és BMP receptorok immunhisztokémiai vizsgálatát végezték el otosclerosisos szövetekben. A BMP2, a BMP4, és a BMP7 aktív expresszióját mutatták ki az otosclerosisos léziókon belül. A BMP receptorok közül a BMPR-1 és a BMPR-2 mutattak szignifikáns immunreakciót, ezzel szemben a BMPR-1A mindig negatív festődést mutatott. Ennek megfelelően a BMP izoformák biológiai hatásait közvetíthetik a BMP receptorokon keresztül, amint azt fentebb említettük. Később ugyanez a csoport elvégezte a különböző BMP izoformák immunhisztológiai tipizálását is az aktív otosclerosisos szövetekben. Ismételten a BMP2, a BMP4 és a BMP7

következetes expresszióját mutatták ki (51). Ezek az eredmények felvetik azt, hogy a BMP különböző típusai szerepet játszanak az otosclerosist megalapozó korai molekuláris patológiáiban eseményekben.

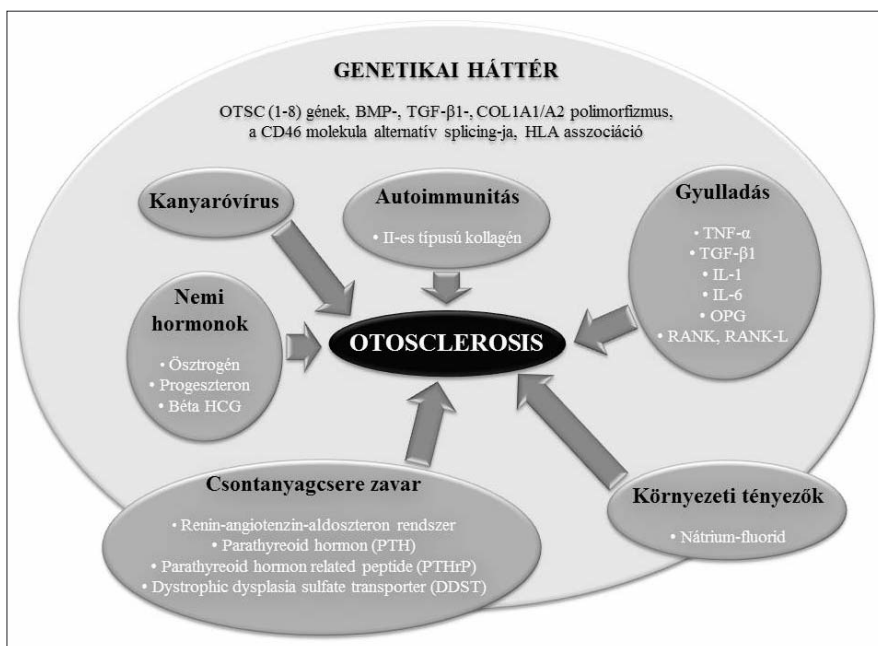
## Hormonális és metabolikus tényezők

### A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS)

Mivel az angiotenzin II (AG II) stimulálja a TNF- $\alpha$  és az IL-6 szekrécióját, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (*renine-angiotensine-aldosterone-system*, RAAS) szerepet játszhat a szisztémás és lokalizált csontremodelláció szabályozásában. *Grayeli* és *mtsai* (36) szerint a RAAS aktivitása összefüggésben van néhány gén polimorfizmusával: beleértve az AGT M235T-t amely az angiotenzinogén (AGT) szérumban és szöveti koncentrációjáért felelős, az ACE I/D-t amely az angiotenzin konvertáló enzim (*angiotensine conver-*



2. ábra. Az otosclerosisban lejátszódó gyulladásos csontremodelláció etiopathogenetikai modellje. A kiváltó trigger által aktivált és MHC-I restriktiót mutató sejt immunválasz osteoclast aktivációhoz és emelkedett TNF-alfa expresszióhoz vezet. A TNF-alfa negatív visszacsatolással hat az osteoprotegerin expresszióra, mialatt fokozódik a RANK expresszió és a RANKL szekréció. Végül ez osteoclast túlaktiválódást eredményez oszteolysis-sal és csökkent osteoclast apoptosissal. A prolaktin hatásos aktivátora RANK-nak és a RANKL szekréciónak. Gátlás:  $-*$ , aktiváció:  $\rightarrow$ . Aoc: Aktivált osteoclast; APC: Antigen Presenting Cell; Apoc: Apoptotic osteoclast; IL-1: Interleukin 1; Ob: osteoblast; Oc: osteoclast; Poc: Preosteoclast; RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa b; RANK-L: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa b Ligand; SC: CD34 positive stem cell; Th1: I típusú Helper T-sejt; TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor alpha; TNFRSF-11b: Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Class 11b



3. ábra. Az otosclerosis etiopathogenetikai tényezői

ting enzyme, ACE) aktivitásáért felelős, és az AT(1)R A/C(1166)-t amely az angiotenzin II receptor (*angiotensine receptor*, ATR) funkciójáért felelős. Ezeket a polimorfizmusokat egy nagy francia populációban vizsgálták, azonban csak hat otosclerosisos betegből származó stapes talphoz sikerült hozzájutniuk amelyeket molekuláris biológiai módszerekkel és szövettanyézzással vizsgáltak (36). A szerzők szignifikáns összefüggést találtak az otosclerosis és az AGT M235T valamint az ACE I/D polimorfizmus között (36). Nem találtak összefüggést ugyanakkor az AT(1)R és az A/C(1166) polimorfizmus és az otosclerosis között (36). Ezek a megfigyelések felvetik a kapcsolatot a lokális RAAS aktivitás és az otosclerosis között, azonban *Schrauwen és mtsai* (76) legújabb tanulmányukban egyértelműen kizárták ennek lehetőségét.

### A „dystrophic dysplasia” szulfát transzporter (DDST)

A DDST egy olyan viszonylag újonnan azonosított enzim, amely szerepet játszik a szulfát adsorptióban és reabsorptióban a normális csontremodelláció (turnover) és az újcsontképződés szabályozása során. *Grayeli és mtsai* (28) emelkedett DDST aktivitásról számoltak be otosclerosisban, ugyanakkor a DDST mRNS expressziós ráta normális volt az otosclerosisos szövettanyézzetekben. Mindemellert a DDST aktivitás jól korrelált az otosclerosis kíséző szenzorinourális halláscsökkenés súlyosságával. Amint azt később tárgyaljuk, a DDST speciális célpontja lehet az otosclerosis jövőbeni gyógyszeres kezelésének (28, 35)

### Parathormon (PTH) és PTH-related peptid (PTHrP) receptorok

Az jól ismert, hogy a PTH és a PTHrP fokozza a csontresorptiót és indukálja az osteolysist a D-vitamin antagonistá hatásának gátlásán keresztül. *Grayeli és mtsai* (27) valamint *Fanó és mtsai* (25) szignifikánsan csökkent PTH és PTHrP receptor expressziós szinteket mutattak ki a hormonális (aktív D3-vitamin) stimulációra adott csökkent sejtválasszal otosclerosisos sejtkultúrákban. Ezek a közlemények alátámasztják azt a feltételezést, amely szerint az abnormális sejtválaszt PTH-ra és

PTHrP-re – beleértve a receptor deszenzitizációt és a csökkent receptor expressziót – hozzájárul az otosclerosisban megfigyelt abnormális csontremodellációhoz (25, 27).

### Nemi hormonok

Az otosclerosis előfordulása 2–3-szor gyakoribb nőkben, mint férfiakban, ami a női nemi hormonok bizonyos szerepét támaszthatja alá a betegség kialakulásában. Amint azt fentebb leírtuk az emelkedett ösztrogén és progeszteron szintek, valamint az ösztrogén-progeszteron-prolaktin rendszer más betegségei közreműködhetnek az otosclerosis kialakulásában és progressziójában (18, 21, 33, 68). Leírtuk az OPG-RANK-RANKL rendszer szerepét fentebb. Az ösztrogén csökkenti az osteoclastok választ a RANKL kötődésére, és indukálja az osteoclastok apoptózist (33) (2. ábra). Az ösztrogén és a progeszteron hatásos stimulátorai a prolaktin felszabadulásának. A hiperprolaktinémia fiziológiás és patológiás körülmények között is tükröződhet a csont csökkent ásványi anyag tartalmában. Újabb adatok azt mutatják, hogy a prolaktin csökkenti, az OPG emeli a RANKL termelést (33) (2. ábra). Az ösztrogén-indukált hiperprolaktinémia ellenállhat az ösztrogén védő hatásának az OPG védő rendszerének gátlásával (33). Ez magyarázhatja, hogy az orális fogamzásgátlók alkalmazása és a hormonpótló kezelések miatt növekedhet az otosclerosis és a vestibuláris megbetegedések kockázatát. Hiperprolaktinémia kapcsolatban van a terhességgel és a tejelválasztással, ez szintén alapjául szolgálhat az otosclerosis emelkedett kockázatának többes (multiparitas) terhességekben (33).

## Az otosclerosis nem-sebészi kezelése – terápiás megfontolások

Napjainkban a sebészi megoldás (stapedectomy, stapedotomy) tekinthető elsővonalbeli terápiás eszköznek az otosclerosis által okozott vezetékes halláscsökkenés kezelésében. Azonban a betegség pathogenezisében szerepet játszó autoimmun-gyulladásos tényezők és a csontanyagcsere szabályozásának zavarai alapján, a gyógyszeres kezelést, amely magában foglalja az osteoporosis elleni – valamint az immun-suppresszív-, gyulladáscsökkentő szerek alkalmazását – szintén figyelembe vehetnénk, leginkább az otosclerosis korai aktív fázisában (80).

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) között az indomethacin szignifikánsan csökkentette a kollagenáz termelést és csont resorptiót a II. típusú kollagén-indukált patkány-otosclerosis modellben (34). Az indomethacin szintén megakadályozta az osteoclastok számának növekedését, és a csontresorptív terület a patkány-modellben kizárólag a bulla oticára korlátozódott, szemben az indomethacinnal nem kezelt patkányokban, ahol kiterjedt osteolysist észleltek a bulla oticán kívül is (1).

A primer otosclerosisos sejt kultúrák dexamethason kezelése csökkentette a DDST aktivitást és az IL-6 expressziót, ami dóziszfüggő hatású-, és az RU 486 kódjelű (fejlesztés alatt álló) glükokortikoid antagonistával gátlható volt (35). A kortikoszteroid kezelés hatása a II. típusú kollagén-ellenes autoantitest pozitivitással jellemzett otosclerosisos esetekben jobban észrevehető volt, mint az autoantitest negatív betegekben (64). Az intratympanalis dexamethason instillatio ezek mellett pozitívvá teheti a korábban negatív TEOAE és DPOAE válaszokat (93).

Mivel a proinflammatoricus cytokinek, beleértve TNF- $\alpha$ -t bőségesen termelődnek az aktív otosclerosisos góccokban, az anti-TNF- $\alpha$  biológiai szerek (Remicade™, Humira™, Enbrel™) systemás alkalmazása terápiás lehetőséget jelenthet az aktív otosclerosisos korai gyulladásos fázisát kísérő szenzorineurális halláscsökkenés kezelésében (43, 46, 80). Jelenleg egy közlemény elérhető az infliximab (Remicade™) lokális perfúziójának hatásosságára vonatkozóan az autoimmun szenzorineurális halláscsökkenések (*autoimmune inner ear disease*, AIED) esetén. Ebben a tanulmányban 9 olyan AIED-ben szenvedő beteget vizsgáltak, akiknél nem tudták fokozatosan leépíteni a kortikoszteroid kezelést, illetve relapsus jelentkezett a kortikoszteroid kezelés megszakítása miatt, ezeket a betegeket 4 héti heti egy alkalommal intratympanalis infliximab perfúzióval kezelték. Előzetesen ventil-

latios tubus insertio történt. A csontvezetékes halláscsökkenések a legtöbb betegnél egyértelműen emelkedtek és a kortikoszteroid kezelést felfüggeszthették a TNF- $\alpha$  blokkoló beadása után. Összesen 7 beteg reagált tartósan az infliximab kezelésre (90).

A csontanyagcsereét illetően a biszfoszfonátok hatásos inhibitorai a BMP szintézisének. Van néhány klinikai vizsgálat, amely felveti a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát az otosclerosisos korai aktív fázisában (12). Például Brookler és mtsai (13) bizonyították az etidronát hatásosságát az otosclerosisoshoz kapcsolódó szerzorineurális halláscsökkenés kezelésében.

A rekombináns emberi kalcitonin szintén alkalmazható az otosclerosis, valamint az osteoporosis kezelésében (34, 49, 80). Egy otosclerosisos beteg tapasztalt javulást a hallást és a szédüléssel panaszokat tekintve a lazac kalcitonin kezelést követően (49). Állatkísérletes modellben az *in vivo* adagolt kalcitonin gátolta a kollagenáz termelést és aktivitást valamint a csont resorptiót a II. típusú kollagén indukálta otosclerosisos szerzű léziókban (34).

Brookes és mtsai (11) a D-vitamin potenciális hiányát vizsgálták 47 klinikailag otosclerosisos betegen. A plazma 25-hidroxi-D3-vitamin szintek abnormálisan alacsonyak voltak a betegek 22%-ában. Emellett emelkedett szérumszintű alkalikus-foszfát aktivitás volt jelen a betegek 33%-ában. Ezek alapján, arra a következtetésre jutottak, hogy az aktív D3-vitamin fokozott bevitele előnyös lehet az otosclerosisos betegek nem-sebészi kezelésében (11, 80).

A nátrium-fluorid és más fluorid-származékok hatásos antagonistái a kóros csontremodellációnak, csökkentik ugyanis az osteoclast aktivációt, és a következményes oszteolysist a molekuláris szabályozó mechanizmusok gátlásán keresztül. Például az otosclerosisos szövettenyészetek fluorid kezelése csökkent szulfát felvételt eredményezett a DDST gátlásán keresztül (28). Úgy tűnik, hogy a nátrium-fluorid stabilizálja a csont veszteséget osteoporosisban és Paget-kórban anélkül, hogy megemelkedne a pathológiás csonttörések incidenciája. Vartiainen és mtsai (88) arról számoltak be, hogy a fluorozott csapvizet fogyasztó otosclerosisos betegek légvezetékes halláscsökkenés értékei szignifikánsan jobbák voltak, mint azoké a betegeké, akik fluorid-szegény vizet ittak. Hasonlóan szignifikáns különbségek voltak a csontvezetési küszöb értékekben az 1, 2 és a 4 kHz-es frekvenciák átlagában. Ugyanez a kutatócsoport szintén tanulmányozta a stapedectomy következtében kialakult hosszútávú hallásjavulást Finnország azon területein, ahol a természetes vizek fluorid tartalma nagyon alacsony. Nem volt szignifikáns különbség a fluoridos csapvizet és az alacsony fluorid tartalmú vizet fo-

gyasztók között. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a napi 1–3 mg-os (pótlólag bejuttatott) nátrium-fluorid bevitel az alacsony fluorid tartalmú vizekkel ellátott területeken túl alacsony ahhoz, hogy szignifikáns hatása legyen a stapedectomy utáni hallásjavulásra (89). *Causse és mtsai* (16) felvetették azt, hogy a nátrium-fluorid hatásai meggátolhatják, sőt visszafejleszthetik az otosclerosis által okozott csontos elváltozásokat a csontos labyrinthusban. A >60 mg/nap fluorid dózis újjáépítheti a és „kiégetheti” a pseudo-Havers-csatornákat tartalmazó otosclerosis gócot. *Coletti és mtsai* (20) prospektív, követéses vizsgálatokkal ellenőrizték a stapedius reflex kiválthatóságát otosclerosis korai szakaszában, annak érdekében, hogy a nátrium-fluorid kezelés hatékonyságát értékeljék a klinikai otosclerosis „normális” lefolyásában. Ez a csoport kimutatta, hogy a fluoridnak stabilizáló hatása van a korai aktív otosclerosis esetekben. A nátrium-fluorid az esetek >60%-ában feltartóztatta a betegség progresszióját a két éves nyomkövetésnél, és >50%-ban 5 év után is (20). *Bretlau és mtsai* (10) szintén értékelték a nátrium-fluorid kezelés hatékonyságát az otospongiososis (aktív otosclerosis) betegek kezelésben egy prospektív, klinikai, kettős vak, placebo-kontrollált tanulmányban. Az eredmények a halláscsökkenés szignifikánsan nagyobb rosszabbodását jelezték a placebo-csoportokban, mint az aktívan, napi 40 mg-os dózissal kezelt csoportban. Végezetül, a nátrium-fluorid alapvetően jó szer lehet a korai stádiumú, aktív otosclerosis kezelésében. Azonban a fluorid terápia mégsem terjedt el széles körben, hiszen a nátrium-fluorid csak 50–60 mg/nap dózisban lehet hatékony, ami komoly mellékhatásokkal jár, beleértve a vese-, máj- és szívelégelenséget, dysostosis-t, spinalis stenosis-t és más szövödményeket.

A rövid távú rekombináns OPG (OPG-Fc) kezelésnek szintén erőteljes anti-osteolyticus hatása lehet, elsősorban az otosclerosis korai szakaszában (43, 46). A rekombináns OPG-Fc kezelés potenciálisan hasznos lehet a RANK-közvetített osteolysis megbontása- és a normális csontremodelláció megőrzése révén az otosclerosis korai gyulladós fázisában (43, 46) (2. ábra).

## Következtetések

Az otosclerosis az emberi capsula otica összetett csontremodellációs betegsége, melynek pontos etio-pathogeneze napjainkban is tisztázatlan. Az otosclerosis kialakulásában genetikai hajlam minden bizonnyal szerepet játszik. Ezenkívül a perzisztáló kanyaróvírusfertőzés, az autoimmun-gyulladós mechanizmusok, valamint a hormonális- és metabolikus

tényezők szintén lényeges szerepet játszanak a csontanyagcsere zavarában, hozzájárulva ezzel az otosclerosis összetett pathogenezéséhez. Mivel az otosclerosis pontos diagnózisa még jelenleg is a műtét során eltávolított stapes talpak szövettani vizsgálatán alapszik, átfogó szövettani- és molekuláris biológiai vizsgálatokon alapuló prospektív tanulmányok szükségesek a betegség hátterével kapcsolatos további információk feltérképezéséhez, annak érdekében, hogy megtaláljuk a legígéretesebb biológiai támadáspontú szert az előrehaladott otosclerosis következtében kialakult szenzorineurális halláscsökkenés megelőzésére. A szerzők nem kérdőjelezték meg, hogy az otosclerosis jelenlegi elsővonalbeli kezelése a stapedectomy illetve a stapedotomia. Azonban feltétlenül tekintetbe kell vennünk, hogy az otosclerosis egyfajta autoimmun csontremodellációs betegség, így bizonyos sajátos szempontokat szemelőtt tartva, a hagyományos- és a modern immunszuppresszív és gyulladáscsökkentő kezelés használható lehet a gyulladós folyamat feltartóztatására, beleértve a NSAID-eket, kortikoszteroidokat vagy az anti-TNF biológiai szereket. Az osteoporosis elleni hatóanyagok, beleértve a D3-vitamint, a biszfoszfonátokat, a kalcitonint, és talán a fluoridokat kontrollálhatják a kóros csontanyagcserét. Az OPG-RANK-RANKL rendszer megbontásának szintén markáns anti-osteolyticus hatása lehet. Ezen kezelési lehetőségek legtovább használható lehet az otosclerosis korai szakaszában, amikor az aktív gyulladós csont resorptio leginkább jelen van.

## Köszönetnyilvánítás

Munkánk az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA PD75371) és a Debreceni Egyetem Mecénatúra Pályázatának (DE OEC Mec 17/2008) anyagi támogatásával készült.

## Irodalomjegyzék

1. *Adachi K, Chole RA, Yee J.* Indomethacin inhibition of middle ear bone resorption. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 117, 267-269, 1991.
2. *Altermatt HJ, Gerber HA, Gaeng D, Müller C, Arnold W.* Immunohistochemical findings in otosclerotic lesions. *HNO.* 40, 476-479, 1992.
3. *Alzoubi FQ, Ollier WR, Ramsden RT, Saeed SR.* No evidence of linkage between 7q33-36 locus (OTSC2) and otosclerosis in seven British Caucasian pedigrees. *J Laryngol Otol.* 121, 1140-1147, 2007.
4. *Arnold W, Friedmann I.* Immunohistochemistry of otosclerosis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 470, 124-128, 1990.
5. *Arnold W, Friedmann I.* Otosclerosis--an inflammatory disease of the otic capsule of viral aetiology? *J Laryngol Otol.* 102, 865-871, 1988.

6. Arnold W, Niedermeyer HP, Lehn N, Neubert W, Höfler H. Measles virus in otosclerosis and the specific immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol.* **116**, 705-709, 1996.
7. Bel Hadj Ali I, Thys M, Beltaief N, Schrauwen I, Hilgert N, Vanderstraeten K, Dieltjens N, Mnif E, Hachicha S, Besbes G, Ben Arab S, Van Camp G. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9. *Hum Genet.* **123**, 267-272, 2008.
8. Bernstein JM, Shanahan TC, Schaffer FM. Further observations on the role of the MHC genes and certain hearing disorders. *Acta Otolaryngol.* **116**, 666-671, 1996.
9. Bodo M, Venti G, Baroni T, Bellucci C, Giammarioli M, Donati E, Paludetti G, Stabellini G, Carinci P. Phenotype of in vitro human otosclerotic cells and its modulation by TGF beta. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* **41**, 1039-1049, 1995.
10. Bretlau P, Salomon G, Johnsen NJ. Otospongiosis and sodium fluoride. A clinical double-blind, placebo-controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis. *Am J Otol.* **10**, 20-22, 1989.
11. Brookes GB. Vitamin D deficiency and otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **93**, 313-321, 1985.
12. Brookler K. Medical treatment of otosclerosis: rationale for use of bisphosphonates. *Int Timmitus J.* **14**, 92-96, 2008.
13. Brookler KH, Tanyeri H. Etidronate for the the neurotologic symptoms of otosclerosis: preliminary study. *Ear Nose Throat J.* **76**, 371-376, 379-381, 1997.
14. Brownstein Z, Goldfarb A, Levi H, Frydman M, Avraham KB. Chromosomal mapping and phenotypic characterization of hereditary otosclerosis linked to the OTSC4 locus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **132**, 416-424, 2006.
15. Bujía J, Alsalameh S, Jerez R, Sittinger M, Wilmes E, Burmester G. Antibodies to the minor cartilage collagen type IX in otosclerosis. *Am J Otol.* **15**, 222-224, 1994.
16. Causse JR, Causse JB, Uriel J, Berges J, Shambaugh GE Jr, Bretlau P. Sodium fluoride therapy. *Am J Otol.* **14**, 482-490, 1993.
17. Chen W, Meyer NC, McKenna MJ, Pfister M, McBride DJ Jr, Fukushima K, Thys M, Camp GV, Smith RJ. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin Genet.* **71**, 406-414, 2007.
18. Chole RA, McKenna M. Pathophysiology of otosclerosis. *Otol Neurotol.* **22**, 249-257, 2001.
19. Clayton AE, Mikulec AA, Mikulec KH, Merchant SN, McKenna MJ. Association between osteoporosis and otosclerosis in women. *J Laryngol Otol.* **118**, 617-621, 2004.
20. Colletti V, Fiorino FG. Effect of sodium fluoride on early stages of otosclerosis. *Am J Otol.* **12**, 195-198, 1991.
21. Cureoglu S, Schachern PA, Ferlito A, Rinaldo A, Tsuprun V, Paparella MM. Otosclerosis: etiopathogenesis and histopathology. *Am J Otolaryngol.* **27**, 334-340, 2006.
22. Dahlqvist A, Diamant H, Dahlqvist SR, Cedergren B. HLA antigens in patients with otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* **100**, 33-35, 1985.
23. Declau F, Van Spaendonck M, Timmermans JP, Michaels L, Liang J, Qiu JP, Van de Heyning P. Prevalence of otosclerosis in an unselected series of temporal bones. *Otol Neurotol.* **22**, 596-602, 2001.
24. Ealy M, Chen W, Ryu GY, Yoon JG, Welling DB, Hansen M, Madan A, Smith RJ. Gene expression analysis of human otosclerotic stapedial footplates. *Hear Res.* **240**, 80-86, 2008.
25. Fanó G, Venti-Donti G, Belia S, Paludetti G, Antonica A, Donati E, Maurizi M. PTH induces modification of transductive events in otosclerotic bone cell cultures. *Cell Biochem Funct.* **11**, 257-261, 1993.
26. Gantumur T, Niedermeyer HP, Neubert WJ, Arnold W. Molecular detection of measles virus in primary cell cultures of otosclerotic tissue. *Acta Otolaryngol.* **126**, 811-816, 2006.
27. Grayeli AB, Sterkers O, Roulleau P, Elbaz P, Ferrary E, Silve C. Parathyroid hormone-parathyroid hormone-related peptide receptor expression and function in otosclerosis. *Am J Physiol.* **277**, 1005-1012, 1999.
28. Grayeli AB, Escoubet B, Bichara M, Julien N, Silve C, Friedlander G, Sterkers O, Ferrary E. Increased activity of the diastrophic dysplasia sulfate transporter in otosclerosis and its inhibition by sodium fluoride. *Otol Neurotol.* **24**, 854-862, 2003.
29. Grayeli AB, Palmer P, Tran Ba Huy P, Soudant J, Sterkers O, Lebon P, Ferrary E. No evidence of measles virus in stapes samples from patients with otosclerosis. *J Clin Microbiol.* **38**, 2655-2660, 2006.
30. Gros A, Vatovec J, Sereg-Bahar M. Histologic changes on stapedial footplate in otosclerosis. Correlations between histologic activity and clinical findings. *Otol Neurotol.* **24**, 43-47, 2003.
31. Harris JP, Woolf NK, Ryan AF. A reexamination of experimental type II collagen autoimmunity: middle and inner ear morphology and function. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **95**, 176-180, 1986.
32. Helfgott SM, Moscicki RA, San Martin J, Lorenzo C, Kieval R, McKenna M, Nadol J, Trentham DE. Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet.* **337**, 387-389, 1991.
33. Horner KC. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule – an overview. *Hear Res.* 2008 Dec 24. [Epub ahead of print]
34. Huang CC, Yabe Y, Yan SD. Effects of indomethacin and calcitonin on bone absorption in type II collagen-induced otosclerosis-like lesions in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **103**, 1002-1008, 1990.
35. Imauchi Y, Lombès M, Lainé P, Sterkers O, Ferrary E, Grayeli AB. Glucocorticoids inhibit diastrophic dysplasia sulfate transporter activity in otosclerosis by interleukin-6. *Laryngoscope.* **116**, 1647-1650, 2006.
36. Imauchi Y, Jeunemaitre X, Boussion M, Ferrary E, Sterkers O, Grayeli AB. Relation between renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis: a genetic association and in vitro study. *Otol Neurotol.* **29**, 295-301, 2008.
37. Iyer PV, Gristwood RE. Histopathology of the stapes in otosclerosis. *Pathology.* **16**, 30-38, 1984.
38. Jesić S, Radulović R, Arsović N. Altered immunoregulations in otosclerosis: presence of autoantibodies in otosclerotic sera samples. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **254**(Suppl 1), S50-52, 1997.
39. Joliat T, Seyer J, Bernstein J, Krug M, Ye XJ, Cho JS, Fujiyoshi T, Yoo TJ. Antibodies against a 30 kilodalton cochlear protein and type II and IX collagens in the serum of patients with inner ear diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **101**, 1000-1006, 1992.
40. Karosi T, Kónya J, Szabó LZ, Sziklai I. Measles virus prevalence in otosclerotic stapes footplate samples. *Otol Neurotol.* **25**, 451-456, 2004.
41. Karosi T, Kónya J, Petkó M, Szabó LZ, Pytel J, Jóri J, Sziklai I. Two subgroups of stapes fixation: otosclerosis and pseudo-otosclerosis. *Laryngoscope.* **115**, 1968-1973, 2005.
42. Karosi T, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Histologic otosclerosis

- is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. *Otol Neurotol*. **26**, 1128-1133, 2005.
43. Karosi T, Kónya J, Szabó LZ, Pytel J, Jóri J, Szalmás A, Sziklai I. Codetection of measles virus and tumor necrosis factor-alpha mRNA in otosclerotic stapes footplates. *Laryngoscope*. **115**, 1291-1297, 2005.
  44. Karosi T, Jókay I, Kónya J, Petkó M, Szabó LZ, Pytel J, Jóri J, Sziklai I. Activated osteoclasts with CD51/61 expression in otosclerosis. *Laryngoscope*. **116**, 1478-1484, 2006.
  45. Karosi T, Kónya J, Petkó M, Szabó LZ, Pytel J, Jóri J, Sziklai I. Antimeasles immunoglobulin G for serologic diagnosis of otosclerotic hearing loss. *Laryngoscope*. **116**, 488-493, 2006.
  46. Karosi T, Jókay I, Kónya J, Szabó LZ, Pytel J, Jóri J, Szalmás A, Sziklai I. Detection of osteoprotegerin and TNF-alpha mRNA in ankylosed stapes footplates in connection with measles virus positivity. *Laryngoscope*. **116**, 1427-1433, 2006.
  47. Karosi T, Jókay I, Kónya J, Petkó M, Szabó LZ, Sziklai I. Expression of measles virus receptors in otosclerotic, non-otosclerotic and in normal stapes footplates. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. **264**, 607-613, 2007.
  48. Karosi T, Szalmás A, Csomor P, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Disease-associated novel CD46 splicing variants and pathologic bone remodeling in otosclerosis. *Laryngoscope*. **118**, 1669-1676, 2008.
  49. Lacosta JL, Infante JC, Sanchez Galán L. Calcitonin and otosclerosis: a preliminary clinical note. *Acta Otolaryngol Esp*. **48**, 561-564, 1997.
  50. Lehnerdt G, Metz KA, Trellakis S, Jahnke K, Neumann A. Signaling by way of type IB and II bone morphogenetic protein receptors regulates bone formation in otospongiosis. *Laryngoscope*. **117**, 812-816, 2007. Erratum in: *Laryngoscope*. **117**, 1510, 2007.
  51. Lehnerdt G, Unkel C, Metz KA, Jahnke K, Neumann A. Immunohistochemical evidence of BMP-2, -4 and -7 activity in otospongiosis. *Acta Otolaryngol*. **128**, 13-17, 2008.
  52. Linthicum FH Jr. Histopathology of otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am*. **26**, 335-352, 1993.
  53. Lolov SR, Edrev GE, Kyurkchiev SD, Kehayov IR. Elevated autoantibodies in sera from otosclerotic patients are related to the disease duration. *Acta Otolaryngol*. **118**, 375-380, 1998.
  54. Lolov S, Edrev G, Kyurkchiev S. Antimeasles immunoglobulin G and virus-neutralizing activity in sera of patients with otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol*. **65**, 107-113, 2007.
  55. McKenna MJ, Mills BG. Immunohistochemical evidence of measles virus antigens in active otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **101**, 415-421, 1989.
  56. McKenna MJ, Kristiansen AG, Bartley ML, Rogus JJ, Haines JL. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. *Am J Otol*. **19**, 604-610, 1998.
  57. McKenna MJ, Mills BG. Ultrastructural and immunohistochemical evidence of measles virus in active otosclerosis. *Acta Otolaryngol Suppl*. **470**, 130-140, 1990.
  58. McKenna MJ, Kristiansen AG, Haines J. Polymerase chain reaction amplification of a measles virus sequence from human temporal bone sections with active otosclerosis. *Am J Otol*. **17**, 827-830, 1996.
  59. McKenna MJ, Kristiansen AG, Tropitzsch AS. Similar COL1A1 expression in fibroblasts from some patients with clinical otosclerosis and those with type I osteogenesis imperfecta. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **111**, 184-189, 2002.
  60. McKenna MJ, Nguyen-Huynh AT, Kristiansen AG. Association of otosclerosis with Sp1 binding site polymorphism in COL1A1 gene: evidence for a shared genetic etiology with osteoporosis. *Otol Neurotol*. **25**, 447-450, 2004.
  61. McKenna MJ, Kristiansen AG. Molecular biology of otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol*. **65**, 68-74, 2007.
  62. Michaels L. The temporal bone: an organ in search of a histopathology. *Histopathology*. **18**, 391-394, 1991.
  63. Miyazawa T, Tago C, Ueda H, Niwa H, Yanagita N. HLA associations in otosclerosis in Japanese patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. **253**, 501-503, 1996.
  64. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA*. **272**, 611-616, 1994.
  65. Moumoulidis I, Axon P, Baguley D, Reid E. A review on the genetics of otosclerosis. *Clin Otolaryngol*. **32**, 239-247, 2007.
  66. Niedermeyer HP, Arnold W. Otosclerosis: a measles virus associated inflammatory disease. *Acta Otolaryngol*. **115**, 300-303, 1995.
  67. Niedermeyer HP, Arnold W, Schuster M, Baumann C, Kramer J, Neubert WJ, Sedlmeier R. Persistent measles virus infection and otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **110**, 897-903, 2001.
  68. Niedermeyer HP, Arnold W. Etiopathogenesis of otosclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. **64**, 114-119, 2002.
  69. Niedermeyer HP, Becker ET, Arnold W. Expression of collagens in the otosclerotic bone. *Adv Otorhinolaryngol*. **65**, 45-49, 2007.
  70. Norrby E., Oxman M.N. Measles Virus. In: Fields B.N., Knipe D.M., eds. *Fields Virology*. New York: Raven Press, 1013-1044, 1990.
  71. Répássy G, Czigner J, Lapis K. A stapes talp, szár és fejecs felszíni elváltozásainak összehasonlító vizsgálata otosclerosisban – adatok az otosclerosisos belsőfül-károsodás pathomechanizmusához. *Fül-orr-gégegyógy*. **26**, 201-209, 1980.
  72. Ribári O, Sziklai I, Kiss GJ. Proteolytic enzymes in otosclerosis. Significance of proteolytic enzymes in otosclerotic bone remodeling. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. **49**, 282-286, 1987.
  73. Rodríguez L, Rodríguez S, Hermida J, Frade C, Sande E, Visedo G, Martín C, Zapata C. Proposed association between the COL1A1 and COL1A2 genes and otosclerosis is not supported by a case-control study in Spain. *Am J Med Genet A*. **128A**, 19-22, 2004.
  74. Schrader M, Poppendieck J, Weber B. Immunohistologic findings in otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **99**, 349-352, 1990.
  75. Schrauwen I, Thys M, Vanderstraeten K, Franssen E, Dieltjens N, Huyghe JR, Ealy M, Claustres M, Cremers CR, Dhooge I, Declau F, Van de Heyning P, Vincent R, Somers T, Offeciers E, Smith RJ, Van Camp G. Association of bone morphogenetic proteins with otosclerosis. *J Bone Miner Res*. **23**, 507-516, 2008.
  76. Schrauwen I, Thys M, Vanderstraeten K, Franssen E, Ealy M, Cremers CW, Dhooge I, Van de Heyning P, Offeciers E, Smith RJ, Van Camp G. No evidence for association between the renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis in a large Belgian-Dutch population. *Otol Neurotol*. **30**, 1079-1083, 2009.
  77. Schuknecht HF, Barber W. Histologic variants in otosclerosis. *Laryngoscope*. **95**, 1307-1317, 1985.
  78. Sølvsten Sørensen M, Nielsen LP, Bretlau P, Jørgensen MB. The role of type II collagen autoimmunity in otosclerosis revisited. *Acta Otolaryngol*. **105**, 242-247, 1988.

79. Stankovic KM, McKenna MJ. Current research in otosclerosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* **14**, 347-351, 2006.
80. Szekanecz Z, Szekanecz E, Morvai K, Rác T, Szegedi G, Sziklai I. Current aspects of the pathogenesis and clinical characteristics of otosclerosis: possibilities of drug therapy. *Hung Med J (Orv Hetil)* **140**, 2435-2440, 1999.
81. Sziklai I. Human otosclerotic bone-derived peptide decreases the gain of the electromotility in isolated outer hair cells. *Hear Res.* **95**, 100-107, 1996.
82. Thys M, Van Den Bogaert K, Iliadou V, Vanderstraeten K, Dieltjens N, Schrauwen I, Chen W, Eleftheriades N, Grigoriadou M, Pauw RJ, Cremers CR, Smith RJ, Petersen MB, Van Camp G. A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1. *Eur J Hum Genet.* **15**, 362-368, 2007.
83. Thys M, Schrauwen I, Vanderstraeten K, Janssens K, Dieltjens N, Van Den Bogaert K, Fransens E, Chen W, Ealy M, Claustres M, Cremers CR, Dhooge I, Declau F, Claes J, Van de Heyning P, Vincent R, Somers T, Offeciers E, Smith RJ, Van Camp G. The coding polymorphism T263I in TGF-beta1 is associated with otosclerosis in two independent populations. *Hum Mol Genet.* **16**, 2021-2030, 2007.
84. Thys M, Schrauwen I, Vanderstraeten K, Dieltjens N, Fransens E, Ealy M, Cremers CW, van de Heyning P, Vincent R, Offeciers E, Smith RH, van Camp G. Detection of rare nonsynonymous variants in TGFBI in otosclerosis patients. *Ann Hum Genet.* 2009 Jan 30. [Epub ahead of print]
85. Tomek MS, Brown MR, Mani SR, Ramesh A, Srisailapathy CR, Coucke P, Zbar RI, Bell AM, McGuirt WT, Fukushima K, Willems PJ, Van Camp G, Smith RJ. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26. *Hum Mol Genet.* **7**, 285-290, 1998.
86. Van Den Bogaert K, Govaerts PJ, De Leenheer EM, Schatteman I, Verstreken M, Chen W, Declau F, Cremers CW, Van De Heyning PH, Offeciers FE, Somers T, Smith RJ, Van Camp G. Otosclerosis: a genetically heterogeneous disease involving at least three different genes. *Bone.* **30**, 624-630, 2002.
87. Van Den Bogaert K, Govaerts PJ, Schatteman I, Brown MR, Caethoven G, Offeciers FE, Somers T, Declau F, Coucke P, Van de Heyning P, Smith RJ, Van Camp G. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36. *Am J Hum Genet.* **68**, 495-500, 2001.
88. Vartiainen E, Vartiainen J. The effect of drinking water fluoridation on the natural course of hearing in patients with otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* **116**, 747-750, 1996.
89. Vartiainen E, Vartiainen J. The influence of fluoridation of drinking water on the long-term hearing results of stapedectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* **22**, 34-36, 1997.
90. Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurootol.* **11**, 357-365, 2006.
91. Wang PC, Merchant SN, McKenna MJ, Glynn RJ, Nadol JB Jr. Does otosclerosis occur only in the temporal bone? *Am J Otol.* **20**, 162-165, 1999.
92. Ye SN, Yi ZX, Wang PY, Jiang SC. The role and significance of chondroitin sulfate in the development of otosclerosis. *Laryngoscope.* **105**, 1005-1009, 1995.
93. Yilmaz I, Yilmazer C, Erkan AN, Aslan SG, Ozluoglu LN. Intratympanic dexamethasone injection effects on transient-evoked otoacoustic emission. *Am J Otolaryngol.* **26**, 113-117, 2005.
94. Yoo TJ. Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **93**, 28-33, 1984.
95. Yoo TJ, Shea JJ Jr, Floyd RA. Enchondral cartilage rests collagen-induced autoimmunity: a possible pathogenetic mechanism of otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* **8**, 317-324, 1987.
96. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Kujawa SG, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin knockout mice demonstrate abnormal remodeling of the otic capsule and progressive hearing loss. *Laryngoscope.* **116**, 201-206, 2006.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Zielsetzung: Überblick über die wissenschaftlichen Veröffentlichungen bezüglich der Aetiopathogenese des Knochenumbaus und der in Zukunft möglichen medikamentösen Therapie der Otosklerose. Material und Methode: Analyse der zwischen 1984 und 2009 erschienenen Veröffentlichungen über Aetiopathogenese, Molekularbiologie, Genetik und Histologie der Otosklerose.

Ergebnisse und Schlußfolgerungen: Die Otosklerose ist eine Störung der Knochenremodellierung der menschlichen Capsula otica, deren genaue Aetiopathogenese bis heute unbekannt ist. Bei ihrer Entstehung können sowohl genetische Faktoren, Knochen-Stoffwechselstörungen, persistierende Infektion durch Masernviren, Autoimmunität und hormonale Faktoren, als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. Da die Diagnose der Otosklerose auf der histologischen Untersuchung der operativ entfernten Stapes-Fußplatte beruht, sind in Zukunft prospektive, systematische, vergleichbare histologische und molekularbiologische Untersuchungen notwendig, um den Hintergrund der Otosklerose genau erfassen zu können.

**SCHLÜSSELWÖRTER:** Autoimmunität, Epidemiologie, Aetiopathogenese, Genetik, Entzündung, Masernvirus, Otosklerose