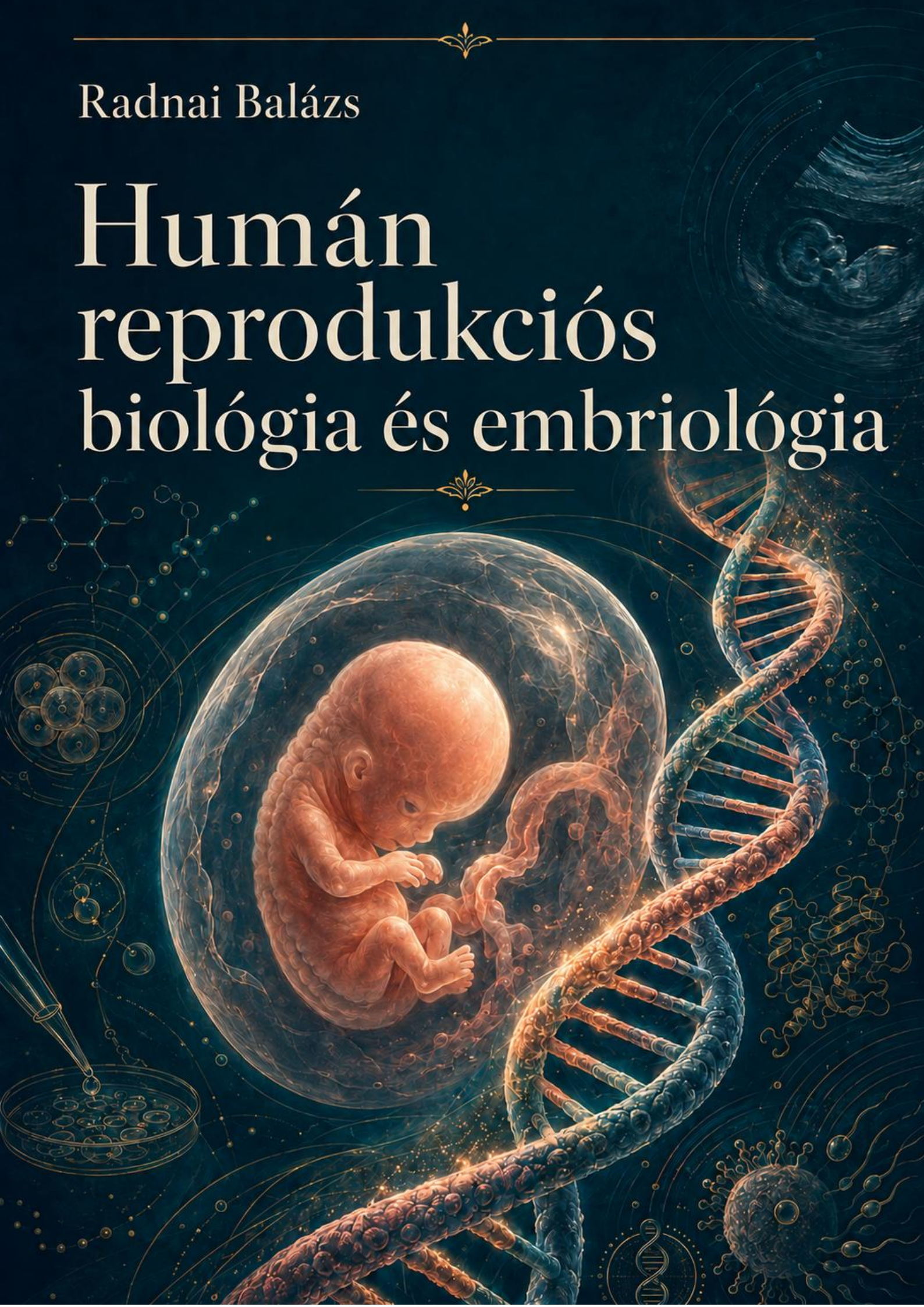
Radnai Balázs

Humán reprodukciós biológia és embriológia



Radnai Balázs

HUMÁN REPRODUKCIÓS BIOLÓGIA ÉS EMBRIOLÓGIA

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Egészségtudományi Kar

Pécs, 2026

Szerző:
Dr. med. habil. Radnai Balázs PhD
Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Alapozó, Szülésznői és Védőnői Intézet
radnai.balazs@pte.hu

Felelős kiadó:
Prof. Dr. Fábián Adrián
a Pécsi Tudományegyetem rektora

ISBN (pdf) 978-963-626-681-3

A tankönyvhöz egy honlap is kapcsolódik, ahol további információkat kaphat, valamint visszajelzést küldhet a szerzőnek. Elérhető a QR-kód beolvasásával.

fejlodestan.hu

A könyv szemléltető ábrái a szerző koncepciója, tervei és részletes szakmai instrukciói alapján, az **OpenAI Codex** mesterséges intelligencia-alapú rendszerének közreműködésével készültek. Az ábrák tartalmának kialakítása során a hivatkozott szakirodalmi és szakmai irányelvi forrásokat használtuk fel. Valamennyi ábra szakmai ellenőrzését, pontosítását és végleges jóváhagyását a szerző végezte.

Nem a születés, a házasság vagy a halál, hanem a gastruláció életünk valóban legfontosabb időszaka.

Lewis Wolpert

Előszó

Minden szülésznő munkája egy olyan folyamat kísérése, amely egyetlen sejttel kezdődik. Ez a könyv arról szól, hogyan lesz ebből az egyetlen sejtből néhány hónap alatt önálló életre képes ember, és arról, hogy mit kell ebből tudnia annak, aki a várandós nő és a magzat mellett áll.

A kötet a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Karának hallgatói számára készült, elsősorban a szülésznőképzés igényeihez igazítva. Olyan tankönyvet szerettem volna adni a kezükbe, amely nem választja szét a molekuláris biológiát, a reprodukció élettanát és a klasszikus fejlődéstant, hanem egyetlen történetként mondja el őket.

Ezért a könyv az örökítőanyagtól indul. Az első fejezetek a DNS szerkezetét, a génkifejeződést, a fehérjék sejten belüli útját, a sejtosztódást és az öröklődés zavarait tárgyalják, majd azokat a molekuláris módszereket mutatják be, amelyekkel a szülészeti gyakorlat ma naponta találkozik, a prenatális szűréstől a NIPT-ig. Ezt követi a ciklus hormonális szabályozása, az általános fejlődéstan a megtermékenyítéstől a magzatfüggelékekig, végül a szervrendszerek kialakulása.

Minden fejezetben igyekeztem megmutatni, miért fontos az adott ismeret a betegágy mellett. A szülészeti és klinikai vonatkozások nem kitérők, hanem a tananyag szerves részei: a velőcsőzáródás megértése nélkül a folsavpótlás csak előírás, a magzati keringés ismerete nélkül az újszülött első percei nehezen értelmezhetők.

A tanulást a fejezetek végén kulcsfogalmak és ellenőrző kérdések segítik, a kötet végén pedig tárgymutató. A szakkifejezéseknél a hazai képzésben megszokott latin és magyar formákat egyaránt használom, mert a hallgató mindkettővel találkozni fog. Az ábrák saját koncepcióm és szakmai instrukcióim alapján, mesterséges intelligencia közreműködésével készültek, tartalmukért a felelősség az enyém.

A tankönyvhöz a https://fejlodestan.hu honlap kapcsolódik, amely a kötet fejezeteit követő szerkezetben kínál kiegészítő anyagokat. Az ott található interaktív ábrák, illusztrációk és szimulációk azt teszik láthatóvá, amit a nyomtatott oldal csak állóképben tud

megmutatni: a fejlődés térbeli és időbeli folyamatait. Arra biztatom az olvasót, hogy a könyvet és a honlapot együtt használja, mert a kettő egymást kiegészítve segíti leginkább a megértést.

A fejlődéstan gyorsan változó tudomány, és egy tankönyv szükségképpen egyszerűsít. Ahol a klasszikus leírás és az újabb eredmények eltérnek, azt igyekeztem jelezni. A hibákra és hiányokra vonatkozó észrevételeket köszönettel fogadom, melyek eljuttatásának legkönnyebb és leggyorsabb módja a honlap üzenetküldő felülete.

Pécs, 2026. október

Radnai Balázs

Tartalom

Előszó ..... **I**

Tartalom ..... **III**

1 Az információ örökítése és továbbítása: DNS-szerkezet, replikáció és fehérjeszintézis **1**

1.1 A DNS szerkezete és szerveződése 1
1.1.1 A dezoxiribonukleinsav kémiai felépítése 1
1.1.2 A kettős hélix – a Watson–Crick-modell 2
1.1.2.1 A Chargaff-szabályok és klinikai vonatkozásuk *2*
1.1.3 DNS-csomagolás: a nukleoszómától a metafázisos kromoszómáig 3
1.1.3.1 A humán kariotípus *4*
1.1.4 Epigenetikai módosítások 5
1.2 DNS-replikáció és genomintegritás 6
1.2.1 A replikáció alapelve: szemikonzervatív örökítés 6
1.2.2 A replikáció molekuláris mechanizmusa 6
1.2.2.1 Iniciáció *6*
1.2.2.2 Elongáció – vezető és követő (késő) szál *7*
1.2.3 DNS-hibajavítás – a genomintegritás őrei 7
1.2.3.1 Báziskivágásos javítás – BER *7*
1.2.3.2 Nukleotidkivágásos javítás – NER *8*
1.2.3.3 Mismatch-javítás – MMR *8*
1.2.3.4 Kétszálú törések javítása – NHEJ és HR *9*
1.3 Génexpresszió: transzkripció és transzláció 10
1.3.1 A centrális dogma 10
1.3.2 Az RNS-világ hipotézise 10
1.3.2.1 A genetikai információ és a fehérjék „tyúk–tojás" problémája *10*
1.3.2.2 Az RNS kettős szerepe *11*
1.3.2.3 A hipotézist támogató megfigyelések *11*
1.3.2.4 Az RNS-alapú rendszertől a mai sejtekig *11*
1.3.2.5 Nyitott kérdések *11*
1.3.3 Transzkripció – a DNS átírása RNS-re 11
1.3.3.1 Az RNS-polimeráz és a promóter *11*
1.3.3.2 A transzkripció lépései *11*
1.3.3.3 A pre-mRNS érése – csak eukarióta sejtekben *12*
1.3.4 Az RNS-molekulák világa 13
1.3.5 Transzláció – az mRNS-kód fehérjévé fordítása 13
1.3.5.1 A genetikai kód *13*
1.3.5.2 A riboszóma szerkezete *13*
1.3.5.3 A transzláció lépései *14*
1.3.6 Poszttranszlációs módosítások és a fehérje sorsa 15
1.4 A fejezet összefoglalása 17
1.4.1 Kulcsfogalmak 17
1.4.2 Ellenőrző kérdések 17

2 A fehérjék útja: szintézistől a célállomásig **19**

2.1 A riboszóma helye – szignálpeptid és SRP 20
2.1.1 A szignálfelismerő részecske (SRP) – a kapuőr 20

2.2 A durvafelszínű ER – a fehérjék minőség-ellenőrzése 21
2.2.1 A dER-ben zajló folyamatok 21
2.2.1.1 Szignálpeptid-hasítás 21
2.2.1.2 N-glikozilálás – kotranszlációs cukorfa-hozzáadás 21
2.2.1.3 Diszulfidhíd-képzés 21
2.2.1.4 Chaperonos hajtogatás 21
2.2.2 ER-minőség-ellenőrzés: ERAD és UPR 21
2.2.2.1 ER-asszociált degradáció (ERAD) 21
2.2.2.2 Kitekert fehérje válasz (UPR – Unfolded Protein Response) 21
2.3 A Golgi-apparátus – módosítás, szortírozás, csomagolás 23
2.3.1 A Golgi-apparátus szakaszai és az N-glikán-feldolgozás 23
2.3.2 A Golgi legfontosabb módosítási folyamatai 23
2.3.2.1 N-glikán-feldolgozás 23
2.3.2.2 O-glikozilálás 23
2.3.2.3 Szulfatálás 23
2.3.2.4 Proteolitikus aktiválás 23
2.3.2.5 GPI-horgonyzás 23
2.4 Célzott szállítás – a négy útvonal 25
2.4.1 1. útvonal – Exocitózis (szekréció) 25
2.4.2 2. útvonal – Sejtmembrán-beépülés (integrális membránfehérjék) 26
2.4.3 3. útvonal – Lizoszomális célzás 27
2.4.4 4. útvonal – Citoplazmatikus maradás (szabad riboszóma) 28
2.5 A fejezet összefoglalása 29
2.5.1 Kulcsfogalmak 29
2.5.2 Ellenőrző kérdések 29

3 Sejtosztódás, mutációk és fejlődési rendellenességek genetikai alapjai 30

3.1 A sejtciklus és a sejtosztódás 31
3.1.1 A sejtciklus és szabályozása 31
3.1.1.1 Az ellenőrzőpontok és a ciklin–CDK rendszer 31
3.1.2 A mitózis 32
3.1.2.1 A mitózis szakaszai 32
3.1.3 A meiózis 33
3.1.3.1 Meiózis I. – a redukciós osztódás 34
3.1.3.2 Meiózis II. – az ekvációs osztódás 35
3.1.3.3 A crossing-over biológiai jelentősége 36
3.1.4 A nondiszjunkció és következményei 36
3.1.4.1 A nondiszjunkció típusai és mechanizmusa 36
3.1.4.2 Az előrehaladott anyai életkor hatása 37
3.1.4.3 A nondiszjunkció leggyakoribb klinikai következményei 37
3.2 Mutációk, öröklődésmenetek és kromoszóma-rendellenességek 38
3.2.1 Mutációtípusok 38
3.2.1.1 Génszintű (pontszerű) mutációk 38
3.2.1.2 Szegmentális (szubkromoszomális) változások 38
3.2.1.3 Trinukleotid-ismétlések bővülése 38
3.2.2 Mendeli öröklődésmenetek 38
3.2.2.1 Autoszomális domináns öröklődés 39
3.2.2.2 Autoszomális recesszív öröklődés 39
3.2.2.3 X-hez kötött recesszív öröklődés 39
3.2.2.4 X-hez kötött domináns öröklődés 39
3.2.2.5 Mitokondriális öröklődés 39

3.2.3 Numerikus kromoszóma-rendellenességek ... 39
3.2.3.1 Triploídia és tetraploídia ... 40
3.2.3.2 A legtöbb autoszomális triszómia letális ... 40
3.2.3.3 Trisomia 21 – Down-szindróma ... 40
3.2.3.4 Trisomia 18 – Edwards-szindróma ... 40
3.2.3.5 Trisomia 13 – Patau-szindróma ... 41
3.2.3.6 Nemi kromoszóma aneuploidiak ... 41
3.2.4 Strukturális kromoszóma-rendellenességek ... 41
3.2.4.1 Deléciók ... 41
3.2.4.2 Duplikációk ... 42
3.2.4.3 Inverziók ... 42
3.2.4.4 Transzlokációk ... 42
3.2.4.5 Izokromoszómák és gyűrű-kromoszómák ... 43
3.3 Fejlődési rendellenességek: környezeti, multifaktoriális és epigenetikai okok ... 44
3.3.1 Teratológia – a teratogének fogalma és kritikus időablakok ... 44
3.3.1.1 A teratogén hatás alapelvei ... 44
3.3.2 A főbb teratogén csoportok ... 44
3.3.2.1 Gyógyszerek és vegyi anyagok ... 44
3.3.2.2 Fertőző ágensek – a TORCH-csoport ... 45
3.3.2.3 Fizikai tényezők ... 45
3.3.2.4 Anyai betegségek ... 45
3.3.3 Multifaktoriális öröklődés és a gén–környezet kölcsönhatás ... 45
3.3.3.1 A multifaktoriális modell ... 46
3.3.3.2 GWAS és poligénes kockázati pontszámok ... 46
3.3.4 Epigenetikai mechanizmusok és fejlődési szindrómák ... 46
3.3.4.1 DNS-metiláció ... 46
3.3.4.2 Hiszton-módosítások ... 46
3.3.4.3 Nem kódoló RNS-ek ... 46
3.3.4.4 Genomikus imprinting – szülőfüggő génkifejeződés ... 46
3.3.4.5 Uniparentális diszómia (UPD) ... 47
3.3.4.6 Epigenetika és a szülésznői gyakorlat ... 47
3.4 A fejezet összefoglalása ... 48
3.4.1 Kulcsfogalmak ... 48
3.4.2 Ellenőrző kérdések ... 48

4 Molekuláris biológiai módszerek a szülészeti praxisban ... 50

4.1 Immunológiai módszerek ... 50
4.1.1 ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ... 50
4.1.1.1 Az elv és a főbb összetevők ... 50
4.1.1.2 A szendvics-ELISA lépései ... 50
4.1.1.3 Az ELISA típusai ... 51
4.1.1.4 Szülészeti alkalmazások ... 51
4.1.2 Western blot ... 52
4.1.3 Immunhisztokémia (IHC) ... 52
4.2 Nukleinsav-alapú amplifikációs módszerek ... 54
4.2.1 PCR – Polimeráz láncreakció ... 54
4.2.1.1 Az elv és a főbb összetevők ... 54
4.2.1.2 A három fő lépés ciklusonként ... 54
4.2.2 Valós idejű PCR (qPCR) és RT-PCR ... 55
4.2.2.1 qPCR – kvantitatív, valós idejű PCR ... 55
4.2.2.2 RT-PCR – reverz transzkriptáz PCR ... 55

4.3 Citogenetikai módszerek 56
4.3.1 FISH – Fluoreszcens In Situ Hibridizáció 56
4.3.1.1 Az elv 56
4.3.1.2 A FISH lépései 56
4.3.1.3 A próbatípusok 56
4.3.1.4 FISH a szülészetben 56
4.3.2 Chromosomális microarray (CMA / aCGH) 57
4.4 Szekvenálás-alapú módszerek és a NIPT 58
4.4.1 NGS – Next Generation Sequencing 58
4.4.1.1 Az elv és a munkafolyamat 58
4.4.2 NIPT – Nem-invazív prenatális teszt 58
4.4.2.1 A szabad magzati DNS és a teszt elve 58
4.4.2.2 Mit mutat ki a NIPT? 59
4.4.2.3 A NIPT értelmezése és korlátai 59
4.5 Prenatális szűrőprogramok – módszertani összefoglalás 60
4.5.1 Az első trimeszteri kombinált szűrés (11–14. hét) 60
4.5.2 A második trimeszteri szűrés (15–20. hét) 60
4.5.3 GBS-szűrés (35–37. hét) 60
4.5.4 Invazív prenatális diagnosztika 60
4.5.5 Preeklampsia biomarkerek 60
4.5.6 Újszülöttkori szűrés 60
4.6 Génsebészet és genomszerkesztés 61
4.6.1 Restrikciós endonukleázok 61
4.6.2 A rekombináns DNS-technológia alapelve 61
4.6.3 A CRISPR–Cas9 rendszer működése 62
4.6.4 Reproduktív medicinális és prenatális lehetőségek 63
4.6.4.1 Kutatási alkalmazások 63
4.6.4.2 Szomatikus génterápia 63
4.6.4.3 Prenatális, in utero genomszerkesztés 63
4.6.4.4 Örökölhető genomszerkesztés 63
4.6.5 Kockázatok és etikai kérdések 63
4.7 Hordozószűrés, genetikai tanácsadás és a szülésznő szerepe 65
4.7.1 Hordozószűrési programok 65
4.7.2 A szülésznő szerepe a molekuláris diagnosztika folyamatában 65
4.7.2.1 Genetikai tanácsadóba irányítás 65
4.7.2.2 Kommunikációs és tájékoztatási feladatok 65
4.8 A fejezet összefoglalása 66
4.8.1 Módszerek összefoglaló táblázata 66
4.8.2 Kulcsfogalmak 67
4.8.3 Ellenőrző kérdések 67

5 Az ovulációs és menstruációs ciklus 68

5.1 A hypothalamus-hypophysis-ovarium (HPO) tengely 69
5.1.1 A hypothalamus és a GnRH-pulzusok 69
5.1.2 Az adenohypophysis – FSH és LH 70
5.1.3 Az ovarium hormontermelése – a „két-sejt, két-gonadotropin” modell 70
5.2 Az ovarialis ciklus 73
5.2.1 Follikulogenezis – a tüszőérés folyamata 73
5.2.1.1 A domináns follikulus szelekciója – az FSH-küszöb elv 73
5.2.2 Ovuláció 73
5.2.2.1 A pozitív visszacsatolás és az LH-csúcs kialakulása 73

5.2.3 A luteális fázis – corpus luteum és progeszteron-dominancia ... 74
5.2.3.1 Luteolízis – ha nincs várandósság ... 74
5.3 Az endometriális (uterinalis) ciklus ... 75
5.3.1 Proliferációs fázis (5–14. nap) – ösztrogén-dominancia ... 75
5.3.2 Szekréciós fázis (15–28. nap) – progeszteron-dominancia ... 75
5.3.3 Menstruáció (1–4. nap) – a ciklus megújulása ... 75
5.3.3.1 A cervicalis nyálka ciklikus változásai ... 75
5.4 A ciklus hormonális dinamikája – összefoglaló áttekintés ... 76
5.5 A várandósság korai hormonális meghatározása ... 77
5.5.1 A hCG – szerkezet és hatásmechanizmus ... 77
5.5.2 A hCG dinamikája és a luteoplacentáris váltás ... 77
5.5.3 A termékenyítés hormonális hatásai – összefoglalás ... 78
5.6 Klinikai vonatkozások szülésznők számára ... 79
5.6.1 Anamnézis és cikluselemzés ... 79
5.6.2 Hormonális fogamzásgátlás a ciklus tükrében ... 79
5.6.3 Cikluszavarok és a szülésznői feladatok ... 79
5.7 A fejezet összefoglalása ... 80
5.7.1 Kulcsfogalmak ... 80
5.7.2 Ellenőrző kérdések ... 80

6 Általános fejlődéstan ... 81

6.1 Progenezis – az ivarsejtek fejlődése ... 81
6.1.1 A női ivarsejt és az oogenezis ... 81
6.1.1.1 Az oogenezis ... 81
6.1.1.2 A follicilusok fejlődése és az ovulatio ... 82
6.1.2 A hím ivarsejt és a spermatogenezis ... 82
6.1.2.1 A spermatogenezis ... 83
6.2 A megtermékenyítés ... 85
6.2.1 A hímivarsejtek útja és kapacitációja ... 85
6.2.2 A cumulus és a zona pellucida áttörése ... 85
6.2.3 Gamétafelismerés és membránfúzió ... 85
6.2.4 Oocytaaktiváció és a polyspermia gátlása ... 85
6.2.5 A meiózis befejeződése és a pronukleuszok sorsa ... 86
6.2.6 Termékeny időablak és asszisztált reprodukció ... 86
6.3 Csíraszakasz ... 88
6.3.1 Barázdálódás és blasztociszta-kialakulás ... 88
6.3.2 Implantáció ... 90
6.3.2.1 Az endometrium hormonális előkészítése ... 90
6.3.2.2 Beágyazódás és korai placentáció ... 91
6.3.2.3 Anyai immunológiai alkalmazkodás ... 92
6.3.2.4 Klinikai vonatkozások ... 92
6.3.3 A bilamináris csírapajzs – 2. hét ... 92
6.4 Embrionális szakasz ... 94
6.4.1 A csíralemezek differenciálódása és a gastruláció ... 94
6.4.1.1 A primitív csík megjelenése és a mesoderm kialakulása – 3. hét ... 94
6.4.1.2 A gerinchúr kialakulása és szerepe ... 95
6.4.1.3 Az intraembryonális mesoderma tagolódása ... 95
6.4.2 Az idegrendszer korai fejlődése – neurulatio és velőléc ... 95
6.4.2.1 A velőlemez kialakulása ... 95
6.4.2.2 A velőcső kialakulása és záródása ... 95
6.4.2.3 A velőléc kialakulása és származékai ... 96

6.4.2.4 Klinikai vonatkozás: velőcsőzáródási rendellenességek és folsav ... 97
6.4.3 Az ősszelvények kialakulása és differenciálódása ... 97
6.4.3.1 A somita kezdeti szerkezete és átalakulása ... 97
6.4.3.2 A sclerotoma és az újraszelvényeződés ... 98
6.4.3.3 A myotoma és a vázizomzat fejlődése ... 98
6.4.3.4 A dermatoma és a dermis eredete ... 98
6.4.3.5 A somitapár-szám fejlődéstani jelentősége ... 99
6.4.4 Az embrió lefűződése – a térbeli testforma kialakulása ... 99
6.4.4.1 Kiindulási helyzet: az amnionüreg és a szikzacskó közötti csírapajzs ... 100
6.4.4.2 Mi hozza létre a lefűződést? ... 100
6.4.4.3 A fejredő kialakulása ... 100
6.4.4.4 A farokredő kialakulása ... 101
6.4.4.5 Az oldalredők közeledése és a bélcső kialakulása ... 101
6.4.4.6 A testfal, a testüreg és a köldökgyűrű kialakulása ... 102
6.4.4.7 A lefűződés és a neurulatio kapcsolata ... 102
6.5 Magzatfüggelékek ... 103
6.5.1 Placenta ... 103
6.5.1.1 A placenta fejlődése ... 103
6.5.1.2 Az érett placenta szövettana és felépítése ... 104
6.5.1.3 A placenta funkciói ... 106
6.5.1.4 A decidua ... 108
6.5.2 Chorion ... 110
6.5.2.1 A chorion frondosum és a chorion laeve ... 110
6.5.2.2 Az amnion és a chorion kapcsolata ... 110
6.5.2.3 A magzatburkok a szülés során ... 111
6.5.3 Amnion ... 111
6.5.3.1 A magzatvíz szerepe és körforgalma ... 111
6.5.3.2 A magzatvíz mennyiségének eltérései ... 112
6.5.3.3 A magzatvíz diagnosztikai jelentősége ... 112
6.5.4 Szikzacskó ... 112
6.5.4.1 Kialakulása és szerkezete ... 112
6.5.4.2 Korai funkciói ... 112
6.5.4.3 Kapcsolata a bélcsővel és későbbi sorsa ... 113
6.5.5 Allantois ... 114
6.5.6 Köldökzsinór ... 114
6.6 Az ikrek magzatburkai ... 116
6.6.1 Kétpetéjű, dizigóta ikrek ... 116
6.6.2 Egypetéjű, monozigóta ikrek ... 116
6.6.3 A burokviszonyok szülészeti jelentősége ... 117
6.6.4 A chorionicitás ultrahangos meghatározása ... 117
6.7 Intrauterin fejlődési szakaszok és perinatális fejlődés ... 118
6.7.1 Fejlődési szakaszok ... 118
6.7.1.1 Csíraszakasz: az első két fejlődési hét ... 118
6.7.1.2 Embrionális szakasz: a harmadik–nyolcadik fejlődési hét ... 118
6.7.1.3 A Carnegie-stádiumok ... 119
6.7.1.4 Fetális szakasz: a kilencedik fejlődési héttől a születésig ... 119
6.7.1.5 A testhossz becslése és a Haase-szabály ... 119
6.7.2 Perinatális fejlődés ... 119
6.7.2.1 A magzati keringés és annak átalakulása ... 119
6.7.2.2 Tüdőérés és a surfactant ... 121
6.8 Fejlődésbiológiai alapfogalmak ... 124

6.8.1 Indukció, organizátor, determináció 124
6.8.1.1 Indukció és kompetencia 124
6.8.1.2 Morfogén 124
6.8.1.3 Organizátor 124
6.8.1.4 Specifikáció és determináció 124
6.8.1.5 Differenciáció 124
6.8.2 Potencia és sejtsors 125
6.8.2.1 Totipotencia 125
6.8.2.2 Pluripotencia 125
6.8.2.3 Multipotencia 126
6.8.2.4 Unipotencia 126
6.8.3 Morfogének, szignálútvonalak és sejt-sejt kommunikáció 126
6.8.4 Apoptózis a fejlődésben 127
6.8.4.1 Az apoptózis sejtes mechanizmusa 127
6.8.4.2 Fejlődési példák 128
6.9 A fejlődési rendellenességek általános okai 130
6.9.1 A kialakulás alapvető mechanizmusai 130
6.9.2 Genetikai és kromoszomális okok 131
6.9.2.1 Számbeli kromoszóma-eltérések 131
6.9.2.2 Strukturális kromoszóma-eltérések 131
6.9.2.3 Egygénes és egyéb molekuláris genetikai eltérések 131
6.9.3 Környezeti és teratogén hatások 132
6.9.3.1 Kritikus érzékenységi periódusok 132
6.9.3.2 Fizikai hatások 132
6.9.3.3 Gyógyszerek és egyéb kémiai expozíciók 133
6.9.3.4 Magzati és újszülöttkori fertőzések 134
6.9.3.5 Anyai betegségek és anyagcsere-eltérések 135
6.9.4 A teratológia általános törvényszerűségei 135
6.9.5 Multifaktoriális eredet 136
6.9.6 Megelőzés, kockázatértékelés és tanácsadás 136
6.10 A fejezet összefoglalása 138
6.10.1 Kulcsfogalmak 138
6.10.2 Ellenőrző kérdések 139

7 Részletes fejlődéstan – Organogenezis 140

7.1 A mozgásszervek fejlődése 140
7.1.1 A csontszövet kialakulása és a csontosodás 140
7.1.1.1 Deszmális, intramembranózus csontosodás 140
7.1.1.2 Porcos előalakot felváltó, endochondralis csontosodás 141
7.1.1.3 Csontosodási központok és növekedési porc 141
7.1.2 A gerinc és a mellkasváz fejlődése 142
7.1.2.1 A csigolyák mesenchymalis előalakja 142
7.1.2.2 Újraszelvényeződés és a porckorong kialakulása 143
7.1.2.3 Porcosodás, csontosodás és születés utáni fejlődés 143
7.1.2.4 A bordák és a sternum 143
7.1.3 A koponya fejlődése 143
7.1.3.1 Sejteredet és szerkezeti felosztás 143
7.1.3.2 A viscerocranium és a garatívek 144
7.1.3.3 Varratok és kutacsok 144
7.1.4 Az izomzat fejlődése 145
7.2 A vér és a keringési szervek fejlődése 146

7.2.1 A vérképzés fejlődése ... 146
7.2.1.1 A vérképzés fejlődési hullámai ... 146
7.2.1.2 A szikzacskó vérképzése ... 146
7.2.1.3 A tartós vérképzést biztosító őssejtek kialakulása ... 146
7.2.1.4 A máj vérképző szerepe ... 146
7.2.1.5 A lép és a lymphoid szervek szerepe ... 147
7.2.1.6 A csontvelői vérképzés kialakulása ... 147
7.2.1.7 A haemoglobin összetételének változása ... 148
7.2.2 Az érképződés alapjai és a korai keringés ... 149
7.2.2.1 Vasculogenesis: erek kialakulása elődsejtekből ... 149
7.2.2.2 Angiogenesis: a meglévő érhálózat növekedése ... 149
7.2.2.3 Az érhálózat szabályozása, átépülése és érése ... 150
7.2.2.4 Az első érhálózatok összekapcsolódása a szívvel ... 150
7.2.3 A szív fejlődése ... 152
7.2.3.1 A cardiogen mesoderma és a szívmezők ... 152
7.2.3.2 A szívcső kialakulása és a szívtelep helyzetváltozása ... 152
7.2.3.3 A szívcső szakaszai ... 153
7.2.3.4 Hurokképződés és az üregek növekedése ... 153
7.2.3.5 Az endocardialis párnák és az atrioventricularis átmenet ... 154
7.2.3.6 A pitvarok elkülönülése ... 154
7.2.3.7 A pitvarfalak kialakulása ... 154
7.2.3.8 A kamrák elkülönülése ... 155
7.2.3.9 A kiáramlási pálya elkülönülése ... 155
7.2.3.10 A billentyűk kialakulása ... 155
7.2.3.11 Az epicardium, a myocardium és a koszorúerek fejlődése ... 156
7.2.3.12 Az ingerületképző és ingerületvezető rendszer fejlődése ... 156
7.2.3.13 Klinikai összefüggések ... 157
7.2.4 Az artériás rendszer fejlődése ... 158
7.2.4.1 Az aortaívartériák kialakulása ... 158
7.2.4.2 Az aortaív fő származékai ... 158
7.2.4.3 A carotisrendszer és az aortaív kialakulása ... 158
7.2.4.4 A jobb és bal arteria subclavia eltérő eredete ... 159
7.2.4.5 A pulmonalis artériák és a ductus arteriosus ... 159
7.2.4.6 A dorsalis aorták és a leszálló aorta ... 160
7.2.4.7 A vitellin artériák és a bélcső vérellátása ... 160
7.2.4.8 A lateralis zsigeri artériák ... 160
7.2.4.9 A végtagartériák kialakulása ... 160
7.2.4.10 Az umbilicalis artériák fejlődése és születés utáni sorsa ... 160
7.2.4.11 Klinikai összefüggések ... 161
7.2.5 A vénás rendszer fejlődése ... 161
7.2.5.1 A vitellin vénák és a portalis rendszer kialakulása ... 161
7.2.5.2 Az umbilicalis vénák és a ductus venosus ... 162
7.2.5.3 A cardinalis vénák és a vena cava superior ... 162
7.2.5.4 A vena cava inferior kialakulása ... 163
7.2.5.5 A vesevénák és az azygos-rendszer ... 164
7.2.5.6 A pulmonalis vénák kapcsolódása a bal pitvarhoz ... 164
7.2.5.7 Klinikai vonatkozások ... 164
7.2.6 A nyirokrendszer fejlődése ... 164
7.2.6.1 A nyirokerek kialakulása ... 165
7.2.6.2 Az elsődleges nyirokzsákok ... 165
7.2.6.3 A nagy nyiroktörzsek és a vénás kapcsolatok ... 165

7.2.6.4 A nyirokérhálózat érése ... 165
7.2.6.5 A nyirokcsomók kialakulása ... 165
7.2.6.6 A nyirokszervek eltérő fejlődési eredete ... 166
7.3 A légzőszervek fejlődése ... 168
7.3.1 A légúti telep kialakulása és elkülönülése az előbéltől ... 168
7.3.2 A gége és a légcső fejlődése ... 168
7.3.3 A bronchusfa elágazódása ... 169
7.3.4 A tüdő növekedése, a pleura és az érhálózat ... 169
7.3.5 A tüdő szöveti érésének szakaszai ... 170
7.3.6 Fontosabb fejlődési rendellenességek ... 171
7.3.6.1 Oesophagusatresia és tracheooesophagealis fistula ... 171
7.3.6.2 Veleszületett légúti szűkületek és elzáródások ... 171
7.3.6.3 Congenitalis pulmonalis légúti malformatio ... 171
7.3.6.4 Bronchopulmonalis sequestratio ... 171
7.3.6.5 Pulmonalis hypoplasia és congenitalis rekeszsérv ... 171
7.4 Az emésztőszervek fejlődése ... 173
7.4.1 Az ősbélcső és a bélfodor kialakulása ... 173
7.4.2 A szájüreg és a kapcsolódó képletek fejlődése ... 174
7.4.3 Az oesophagus, a gyomor és a duodenum fejlődése ... 175
7.4.4 A máj és az epeutak fejlődése ... 175
7.4.5 A pancreas fejlődése ... 176
7.4.6 A középbél növekedése és térbeli átrendeződése ... 176
7.4.7 Az utóbél és az anorectalis régió fejlődése ... 177
7.4.8 A bélfal és az enteralis idegrendszer fejlődése ... 177
7.4.9 További fejlődési rendellenességek és klinikai jelentőségük ... 178
7.5 Az endokrin rendszer fejlődése ... 179
7.5.1 Az endokrin szervek embrionális eredete ... 179
7.5.2 A hypothalamus és a hypophysis fejlődése ... 179
7.5.2.1 A hypothalamus kialakulása ... 179
7.5.2.2 A hypophysis kettős eredete ... 179
7.5.2.3 A hormontermelő sejtek differenciálódása ... 180
7.5.3 A pajzsmirigy fejlődése ... 180
7.5.3.1 A középvonali pajzsmirigytelep ... 180
7.5.3.2 A C-sejtek eredete ... 180
7.5.3.3 A működés érése és az anyai hormonok szerepe ... 180
7.5.3.4 Fejlődési rendellenességek ... 180
7.5.4 A mellékpajzsmirigyek fejlődése ... 181
7.5.5 A mellékvese fejlődése ... 181
7.5.5.1 A mellékvesekéreg kialakulása ... 182
7.5.5.2 A mellékvesevelő kialakulása ... 182
7.5.6 Az endokrin pancreas fejlődése ... 183
7.5.7 A tobozmirigy és további endokrin szövetek fejlődése ... 183
7.5.8 A hormonális szabályozás érése és perinatalis jelentősége ... 183
7.6 A vizeletképző és elvezető apparátus fejlődése ... 184
7.6.1 A nephrogen köteg és az egymást követő vesetelepek ... 184
7.6.2 A végleges vese kettős telepi eredete ... 185
7.6.3 A gyűjtőrendszer és a nephronok kialakulása ... 185
7.6.4 A vese helyzetváltozása és érkapcsolatai ... 186
7.6.5 A magzati veseműködés és a nephronképződés befejeződése ... 186
7.6.6 Az ureter és a hólyagba való beszájadzás kialakulása ... 186
7.6.7 A húgyhólyag, az urachus és a húgycső fejlődése ... 187

7.6.7.1 A húgyhólyag kialakulása ... 187
7.6.7.2 A húgycső kialakulása ... 188
7.6.8 A vese és a húgyutak fontosabb fejlődési rendellenességei ... 188
7.6.9 Perinatalis vonatkozások ... 188
7.7 A nemi szervek fejlődése ... 189
7.7.1 Az indifferens gonád és a csírasejtek megjelenése ... 189
7.7.2 A gonadalis differenciálódás szabályozása ... 190
7.7.3 A here fejlődése ... 190
7.7.4 A petefészek fejlődése ... 190
7.7.5 A belső ivarutak fejlődése ... 190
7.7.6 A hüvely és a járulékos nemi mirigyek fejlődése ... 191
7.7.7 A külső nemi szervek differenciálódása ... 191
7.7.8 A gonádok helyzetváltozása ... 192
7.7.9 Fontosabb fejlődési eltérések ... 192
7.7.10 Perinatális vonatkozások ... 193
7.8 Az idegrendszer fejlődése ... 194
7.8.1 A velőcső kialakulása és területi differenciálódása ... 194
7.8.2 Az idegszövet sejtjeinek kialakulása ... 194
7.8.3 A gerincvelő fejlődése ... 194
7.8.4 Az agyhólyagok és az agykamrák kialakulása ... 195
7.8.5 A nagyagy és az agykéreg fejlődése ... 196
7.8.6 A kisagy fejlődése ... 197
7.8.7 A perifériás és a vegetatív idegrendszer fejlődése ... 197
7.8.8 Az agyburkok, a liquor és a védőgátak kialakulása ... 197
7.8.9 Az idegi kapcsolatok érése és a myelinisatio ... 197
7.8.10 Fejlődési rendellenességek és perinatális vonatkozások ... 198
7.9 Az érzékszervek fejlődése ... 199
7.9.1 A szem telepe és a szemkehely kialakulása ... 199
7.9.2 A retina, a szemlencse és a szem burkainak differenciálódása ... 200
7.9.3 A szem járulékos szervei és fontosabb fejlődési eltérései ... 200
7.9.4 A belső fül fejlődése ... 201
7.9.5 A középfül és a külső fül fejlődése ... 202
7.9.6 A szaglószerv fejlődése ... 202
7.9.7 Az ízérző rendszer fejlődése ... 203
7.9.8 A bőr érzőképleteinek fejlődése ... 203
7.9.9 Az érzékszervek érése és perinatális vonatkozások ... 203
7.10 A fejezet összefoglalása ... 204
7.10.1 Kulcsfogalmak ... 204
7.10.2 Ellenőrző kérdések ... 205

Ábrajegyzék ... 206

Tárgymutató ... 210

1 Az információ örökítése és továbbítása: DNS-szerkezet, replikáció és fehérjeszintézis

DNS-szerkezet – Chargaff-szabályok – kromatin és kariotípus – mitokondriális DNS – epigenetika – szemikonzervatív replikáció – DNS-hibajavítás – centrális dogma és RNS-világ – transzkripció és mRNS-érés – genetikai kód és transzláció – poszttranszlációs módosítások

Az emberi szervezet mintegy 37 billió sejtből áll, és szinte mindegyik sejt tartalmazza az örökítőanyag teljes készletét: a körülbelül 3,2 milliárd bázispárból álló humán genomot. Ez a hatalmas információs tár kódolja az összes fehérjét, szabályozza a sejtosztódást, az embrionális fejlődést és az anyai szervezet adaptációját a várandóssághoz. A sejtek rendkívüli változatossága – a trophoblastok inváziójától az idegsejtek komplexitásáig – valójában egyazon DNS-szekvencia eltérő olvasatának eredménye: nem a kód változik, hanem az, hogy éppen melyik részét olvassák és mekkora hatékonysággal.

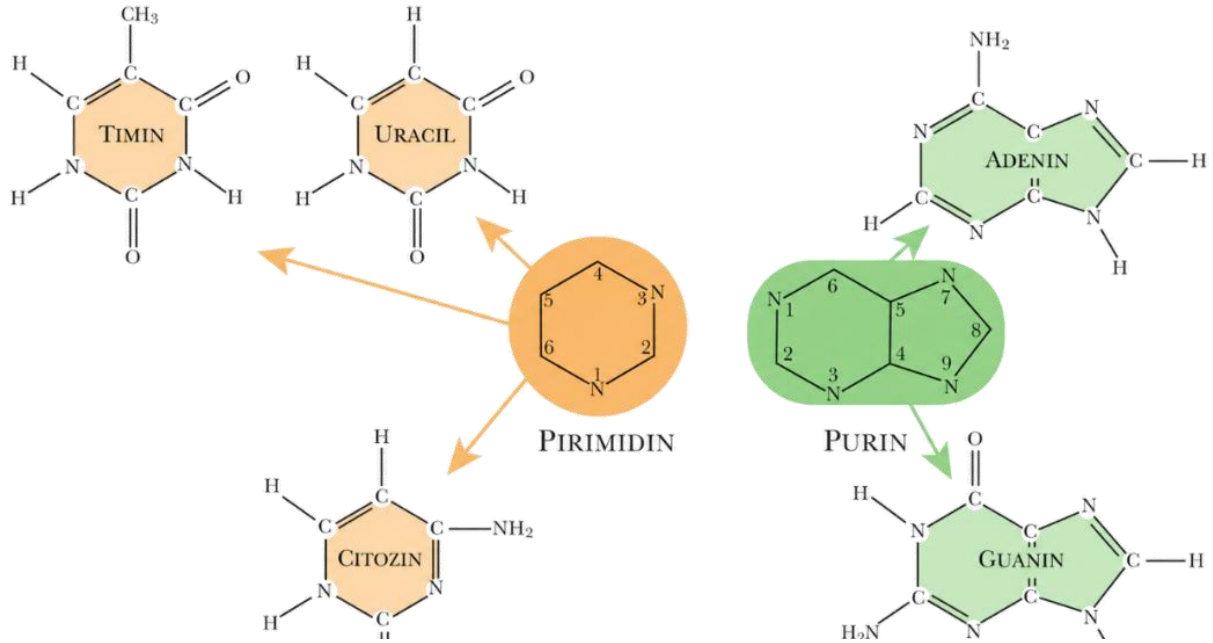
Szülészeti és perinatológiai szempontból a DNS-integritás meghatározó: az embrió életképességét, a veleszületett rendellenességek kockázatát és a várandósság szövődményeinek egy részét egyaránt befolyásolja. A korszerű prenatális szűrővizsgálatok – a nem-invazív prenatális teszttől (NIPT) az amniocentézisen át a chorionboholy-mintavételig – mind a génállomány vizsgálatán alapulnak, és értelmezésükre a szülésznőnek képesnek kell lennie. Ez a fejezet azt a molekuláris biológiai alapot fekteti le, amelyre az embriológia, a genetika és a klinikai szülészet egyaránt épül.

1.1 A DNS szerkezete és szerveződése

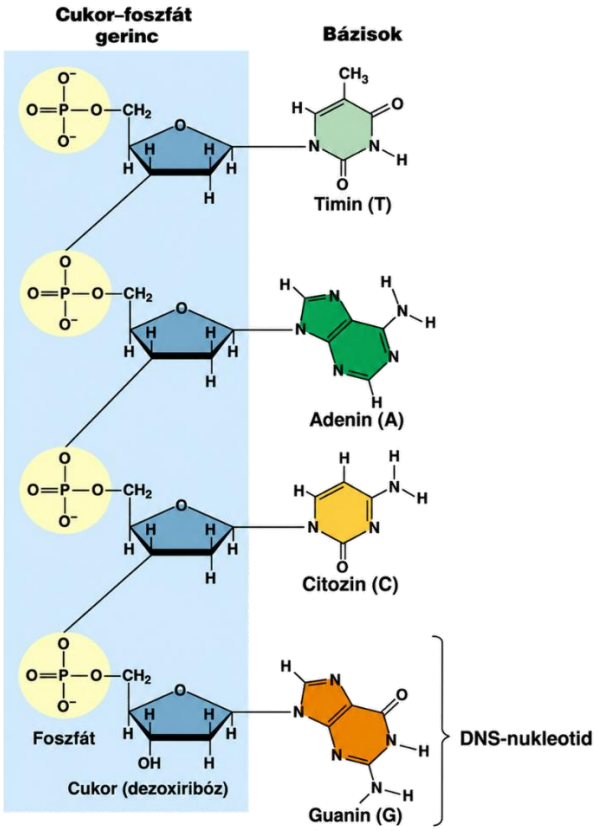
1.1.1 A dezoxiribonukleinsav kémiai felépítése

A dezoxiribonukleinsav (DNS) polimer molekula, amelynek monomerei a nukleotidok. Minden egyes nukleotid három, kovalensen összekapcsolt komponensből áll: egy nitrogéntartalmú bázisból, egy dezoxiribóz nevű ötszénatomos cukorból és egy foszfátcsoportból. A bázisok két csoportba sorolhatók: a purinok (adenin – A; guanin – G) kétgyűrűs, a pirimidinok (citozin – C; timin – T) egygyűrűs nitrogéntartalmú vegyületek.

A foszfátcsoport erős savas karaktere negatív töltést kölcsönöz a molekulának, ami vízoldékonyságát biztosítja és a hiszton-fehérjékkel való elektrosztatikus kölcsönhatás alapja.



1.1. ábra: A DNS és RNS molekulákban található bázisok kémiai szerkezete. A nukleotidok egymáshoz kapcsolódva egy polimer láncot alkotnak: a szomszédos nukleotidok cukor-foszfát vázát 3'–5' foszfodiészter-kötés köti össze. A kötés iránya meghatározza a lánc polaritását: az egyik végén szabad 5'-foszfát, a másikon szabad 3'-hidroxil-csoport áll. Ez a polaritás biológiailag alapvető fontosságú, mivel a DNS-polimeráz kizárólag 5'→3' irányban képes az új szálat szintetizálni.



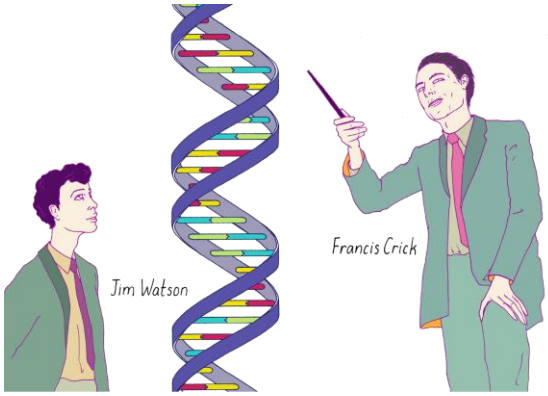
1.2. ábra: A dezoxiribonukleinsav (DNS) kémiai szerkezete. A nukleotidokat a cukor-foszfát gerincben foszfodiészter-kötések kapcsolják össze; a polinukleotid-szál 5'→3' irányultságú.

1.1.2 A kettős hélix – a Watson–Crick-modell

James Watson és Francis Crick 1953-ban írták le a DNS kettős hélix szerkezetét, azonban Rosalind Franklin röntgendiffrakciós adatainak és Erwin Chargaff bázisösszetétel-mérései nélkül elképzelhetetlen lett volna ez az eredmény. A modell 1962-ben Nobel-díjat hozott Watson-nak, Cricknek és Maurice Wilkins-nek; Rosalind Franklin, aki 1958-ban meghalt, a díjat nem kaphatta meg.

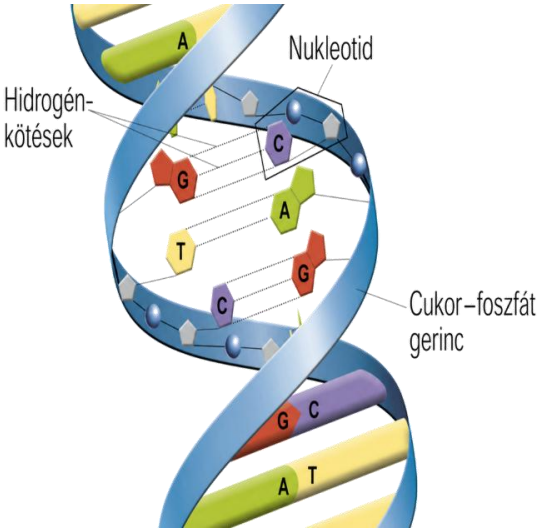
A kettős hélix két egymással antiparallel DNS-szálból épül fel: az egyik 5′→3′, a másik ezzel ellentétesen 3′→5′ irányban halad. A két szál nem kovalensen, hanem hidrogénkötések révén kapcsolódik egymáshoz, a komplementaritás szigorú szabályait követve. Az adenin kizárólag timinnel, a guanin kizárólag citozinnal alkothat párt: az A–T pár két, a G–C pár három hidrogénkötéssel stabilizálódik. Ez a kötésszám-különbség a klinikai laboratóriumi diagnosztikában is szerepet játszik, mivel a G–C-gazdag régiók magasabb hőmérsékleten olvadnak, vagyis denaturálódnak.

A kettős hélix jobbmenetes csavarodású: egy teljes fordulat körülbelül 10 bázispárt és 3,4 nm hosszt ölel fel, a hélix átmérője pedig ~2 nm. A spirális szerkezet két különböző mélységű barázdát – nagy- és kisárkot – hoz létre. A nagy árokba fehérjék nyúlnak be és olvasnak le génszabályozó szekvenciákat: a transzkripciós faktorok, a restrikciós endonukleázok és számos DNS-kötő fehérje éppen ezen az úton ismeri fel célszekvenciáját.



1.3. ábra: A DNS kettős helikális szerkezete, és ennek első leírói (J. Watson és F. Crick). A két antiparalel szál jobbmenetes kettős hélixet alkot: a bázispárok a hélix belsejében, a cukor-foszfát gerinc kívül helyezkedik el. A modellt 1953-ban, Rosalind Franklin röntgendiffrakciós felvételei alapján írták le.

1.1.2.1 A Chargaff-szabályok és klinikai vonatkozásuk



1.4. ábra: A DNS kettős hélix szerkezetét kialakító hidrogén-kötések. A guanin és citozin bázisok között három, míg az adenin és timin bázisok között két hidrogénkötés tud kialakulni.

Erwin Chargaff az 1940-es évek végén empirikusan megmérte különböző fajok DNS-ének bázisösszetételét, és két általános érvényű összefüggést fogalmazott meg. Az első szabály szerint minden szervezetben az adenin és a timin, valamint a guanin és a citozin mennyisége egyenlő: [A] = [T] és [G] = [C]. Ebből következik, hogy a purinok összege megegyezik a pirimidinok összegével.

A második szabály azt mondja ki, hogy az A+T / G+C arány fajspecifikus és állandó: a humán genomban a G+C-tartalom ~41%.

Klinikai összefüggés – NIPT és GC-tartalom: *A nem-invazív prenatális teszt (NIPT) az anyai vérplazma szabad DNS-ének (cfDNS) töredékeit szekvenálja, és megszámolja, melyik kromoszómáról hány származik; triszómiában az érintett kromoszóma aránya kissé megnő. Mivel a GC-gazdag szakaszok nehezebben denaturálódnak és másképp sokszorozódnak, a kromoszómánként eltérő GC-tartalom torzítja a számlálást, ezért az eredményt GC-tartalom szerint korrigálni kell.*

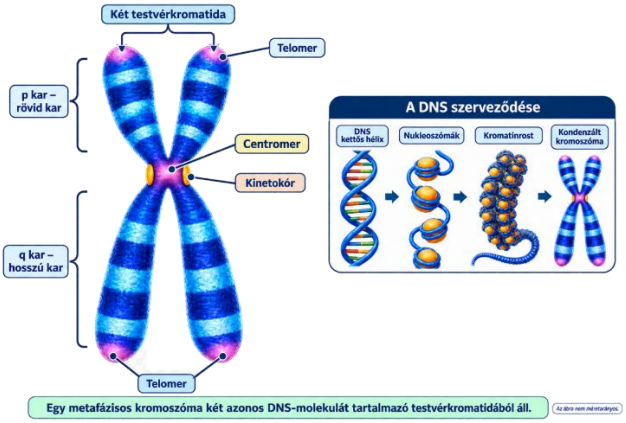
1.1.3 DNS-csomagolás: a nukleoszómától a metafázisos kromoszómáig

Az emberi sejt sejtmagjában összesen kb. 2 méter DNS fér el. Ez az elképesztő méretarányú tárolás hierarchikusan szervezett csomagolással valósul meg, amelynek négy szintjét különítjük el.

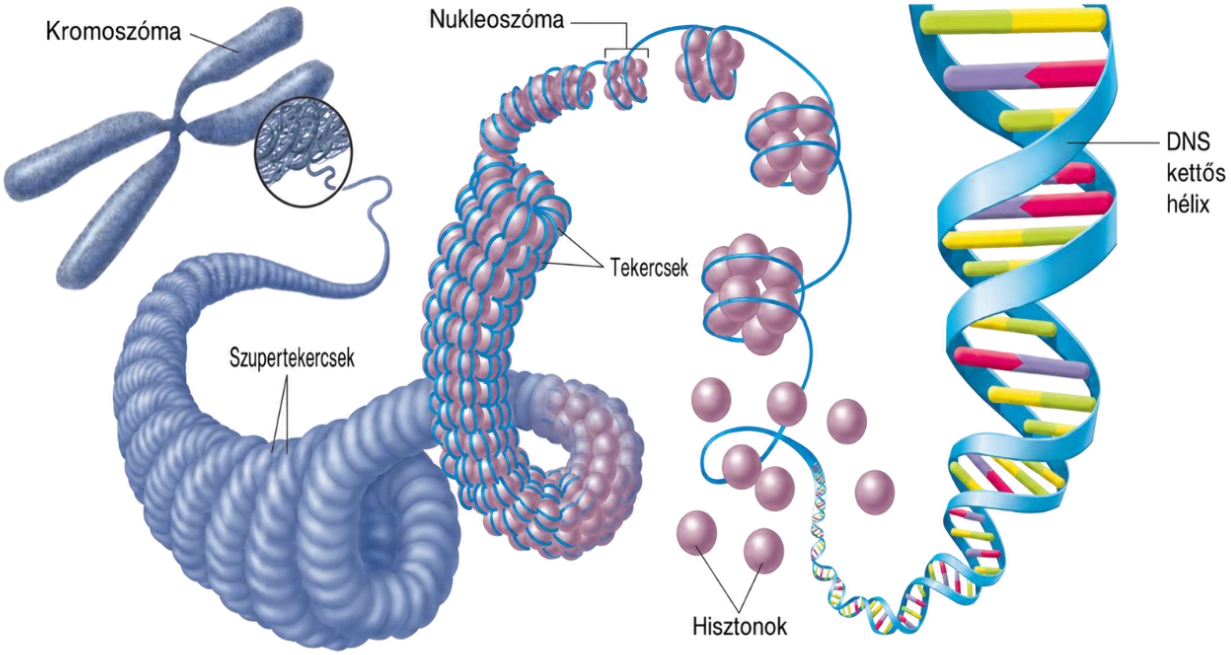
Az első szint a nukleoszóma: 147 bázispárnyi DNS tekeredik kb. 1,65-ször egy hiszton-oktamer köré, amelyet négyféle hiszton-fehérje (H2A, H2B, H3, H4) alkotja két-két példányban. A nukleoszómákat összekötő linker-DNS-t a H1 hiszton rögzíti. Fénymikroszkóp alatt a nukleoszómás szál gyöngysor-szerű képet mutat, amelynek átmérője kb. 11 nm. A második szinten ezek a nukleoszómák tömörebbé csavarodnak, létrehozva a 30 nm átmérőjű kromatinrostot.

A harmadik szinten a 30 nm-es rost hurokdoménekbe rendeződik, amelyeket szekvencia-specifikus fehérjék (MAR/SAR elemek) rögzítenek a nukleáris mátrixhoz.

A negyedik, legtömörebb szint a metafázisos kromoszóma: ez a forma látható fénymikroszkópban a mitózis csúcspontján, és kb. 10 000-szeres tömörítési fokot jelent. Éppen ezért a kariotípus-analízis és a prenatális citogenetikai vizsgálatok sejtjeit osztódásban kell megállítani – a metafázisos kromoszómák ekkor sávozhatók és azonosíthatók.



1.6. ábra: A kétkromatidás metafázisos kromoszóma szerkezete. A két testvérkromatidát a centromera kapcsolja össze, a kromoszóma végeit a telomerek védik. A centromera helyzete alapján rövid (p) és hosszú (q) kar különíthető el.



1.5. ábra: A DNS kompaktálódása. A kettős hélix hisztonok segítségével nukleoszómákat képeznek, melyek tekercsekké, majd szupertekercsekként tekerednek tovább. A legkompaktabb forma a metafázisos kromoszóma, így az ábrán a DNS replikáció utáni, kétkromatidás kromoszóma látható, mely a DNS állományt már duplikáltan tartalmazza.

1.1.3.1 A humán kariotípus

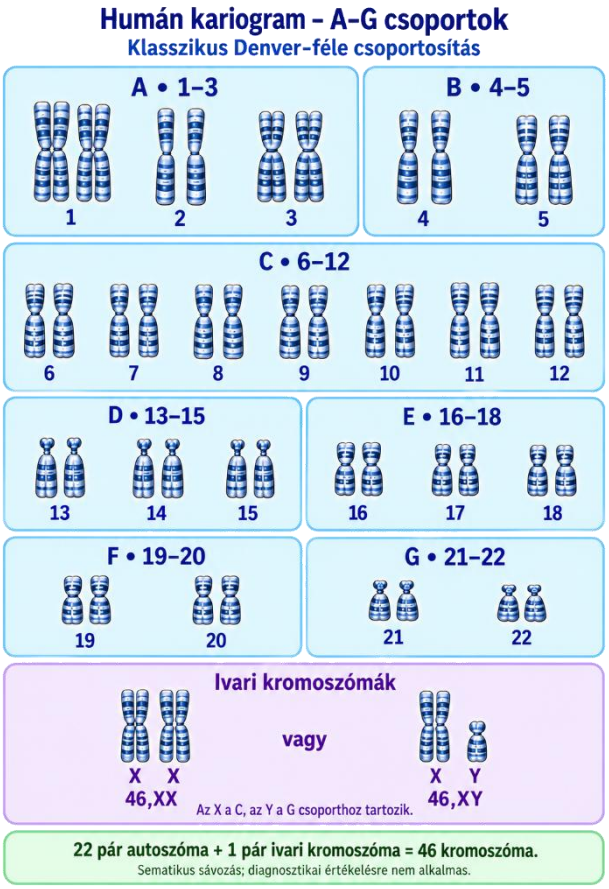
Az emberi sejtek 46 kromoszómát tartalmaznak: 22 pár autoszómát és egy pár nemi kromoszómát (gonoszóma, nőknél XX, férfiaknál XY). A kromoszómákat morfológiájuk alapján A-tól G-ig terjedő csoportokba sorolják. A morfológia fő jellemzője a centromer elhelyezkedése: metacentrikus (körülbelül középen), szubmetacentrikus (eltolódott), akrocentrikus (a véghez közel) és szatellitás (rövid karján befűződéssel). A G-sávozás (Giemsa-festés) AT-gazdag, sötét sávokat és GC-gazdag, világos sávokat fed fel, amelyek alapján az egyes kromoszómák egyedileg azonosíthatók.

CSOPORT	KROMOSZÓMÁK	FŐ MORFOLÓGIAI JELLEMZŐK
A	1–3	Nagy kromoszómák; az 1-es és 3-as metacentrikus, a 2-es szubmetacentrikus.
B	4–5	Nagy, szubmetacentrikus kromoszómák.
C	6–12 és X	Közepes méretű, szubmetacentrikus kromoszómák.
D	13–15	Közepes méretű, akrocentrikus, szatellitás kromoszómák.
E	16–18	Rövid kromoszómák; a 16-os metacentrikus, a 17-es és 18-as szubmetacentrikus.
F	19–20	Kicsi, metacentrikus kromoszómák.
G	21–22 és Y	Kicsi, akrocentrikus kromoszómák. A 21-es és 22-es szatellitás, az Y nem.

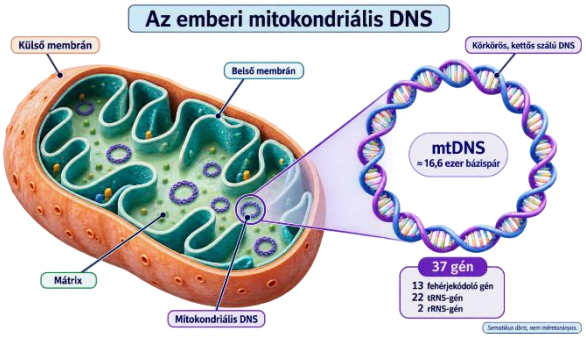
A mitokondriális DNS (mtDNS) különálló, körszerű kettős szálú molekula: kb. 16 569 bázispárból áll, 37 gént kódol (13 fehérje, 22 tRNS, 2 rRNS), és kizárólag anyai ágon öröklődik. Az mtDNS fokozottan mutációra hajlamos, részben mert nincs védő hiszton-csomagolása, részben mert közel helyezkedik el a reaktív oxigén-gyököket termelő légzési lánc komplexeihez.

Egy sejtben akár több ezer mtDNS-kópia is jelen lehet; ha ezek között egészséges és mutált kópiák keverednek, heteroplazmiáról beszélünk. A tünetek megjelenése küszöbhatáshoz kötött: csak akkor manifesztálódnak, ha a mutált kópiák aránya meghalad egy kritikus szintet (általában 60–90%).

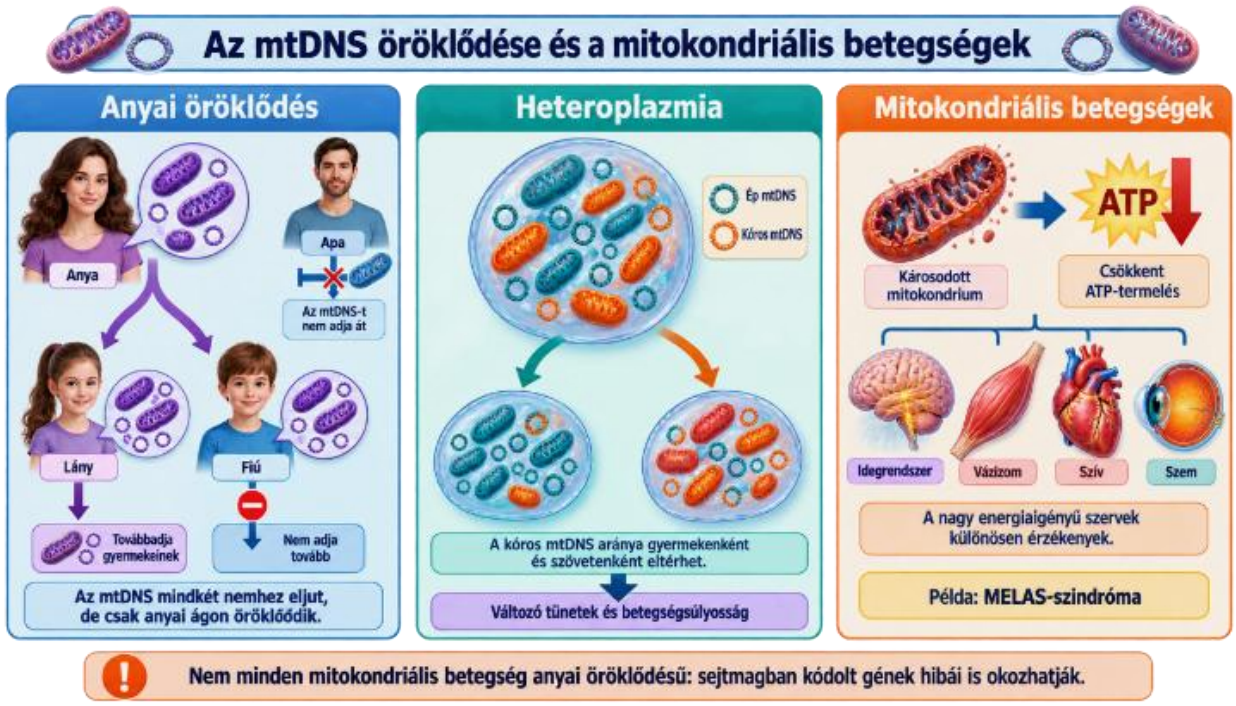
Mitokondriális betegségek és szülészeti vonatkozásuk: *A mitokondriális betegségek (pl. MELAS, Leber-örökletes optikus neuropátia, Kearns–Sayre-szindróma) anyai öröklésmenetét alapvetően befolyásolja a heteroplazmia: az anya minden gyermeke érintett lehet, de a tünetek súlyossága testvérek között is nagymértékben eltérhet. A prenatális diagnosztika (CVS, amniocentézis + mtDNS-arány mérés) korlátozott, mert a placentában és a magzatban mért heteroplazmia-szint eltérhet. Bizonyos esetekben preimplantációs genetikai teszt (PGT) jön szóba, bár ennek hatékonysága mtDNS-betegségekben korlátozott. Az Egyesült Királyságban 2015 óta engedélyezett az úgynevezett mitokondriális donáció (háromszülős IVF), amely a mutált mtDNS kicserélését teszi lehetővé egészséges donorból származó citoplazmával.*



1.7. ábra: A humán kariogram. A kromoszómák egykromatidás változatban, homológ párokként, típusuk szerint csoportosítva láthatók.



1.8. ábra: A mitokondriális DNS, és szerkezete. A mitokondriális DNS kör alakú, kettős szálú molekula, amely 37 gént kódol. Kizárólag anyai ágon öröklődik, és sejtenként több száz–ezer kópiában van jelen.



1.9. ábra: A mitokondriális betegségek jellemzői, és a mtDNS öröklődése. A mtDNS-mutációt hordozó anya valamennyi gyermekét érintheti a betegség, az apa viszont nem adja tovább. A heteroplazmia miatt a tünetek súlyossága egyénenként eltérő.

1.1.4 Epigenetikai módosítások

A DNS-szekvencia önmagában nem határozza meg teljes egészében a sejt viselkedését: az örökített bázissorrendnél mélyebb szabályozási rétegek – epigenetikai módosítások – szabják meg, hogy az egyes gének mikor és milyen mértékben fejeződnek ki. Az epigenetikai módosítások örökíthetők ugyan (sejtről sejtre, sőt bizonyos esetekben generációról generációra), ám a DNS-szekvencia változatlan marad.

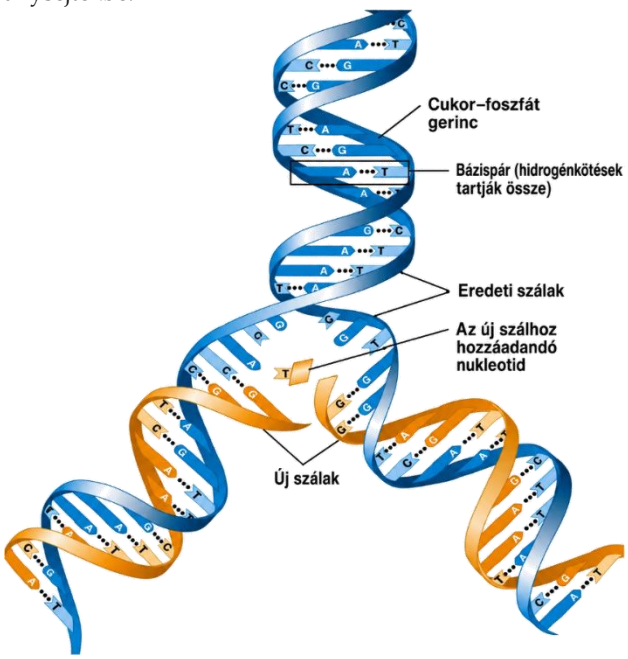
A DNS-metiláció a legismertebb epigenetikai jel: a DNS-metiltranszferázok (DNMT) a citozin bázisok 5-ös pozíciójában lévő szénatomhoz metilcsoportot kapcsolnak, főként CpG-dinukleotidokon. A metilált promóterek általában a génkifejeződést csillapítják – ez az X-kromoszóma inaktivációjának és a genomikus imprintingnek is alapmechanizmusa. A hiszton-módosítások (acetilálás, metilálás, foszforilálás stb.) a kromatinszerkezet lazaságát hangolják: az acetilált hisztonok laza, transzkripcióra elérhető (eukromatin) szerkezetet, a deacetilált hisztonok tömör, néma (heterokromatin) szerkezetet teremtenek.

Szülészeti relevancia – várandósági programozás (DOHaD): *Az egészség és a betegségek fejlődési eredetének koncepciója (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD) szerint a magzati és kora gyermekkori környezet tartósan befolyásolhatja a szervezet működését és a későbbi betegségek kockázatát. Az anyai tápláltsági állapot, a dohányfüst-expozíció, a tartós stressz és más környezeti hatások a várandósság alatt módosíthatják a magzat fejlődését. E hatások közvetítésében a génműködést szabályozó epigenetikai változások is szerepet játszhatnak.*
A korai alkalmazkodási folyamatok hosszú távon befolyásolhatják az anyagcsere, az immunrendszer és a szív-érrendszer működését, és hozzájárulhatnak például az elhízás, a 2-es típusú diabetes vagy a magasvérnyomás-betegség későbbi kockázatához. Ez nem jelent előre eldöntött betegséget: a genetikai adottságok és a születés utáni életkörülmények szintén alakítják az egészségi állapotot.
E szemlélet további szakmai alapot ad a prekoncepcionális tanácsadásnak és a várandósgondozás során nyújtott támogatásnak, különösen a megfelelő táplálkozás, a dohányzás abbahagyása, a káros környezeti expozíciók csökkentése és a lelki egészség támogatása terén.

1.2 DNS-replikáció és genomintegritás

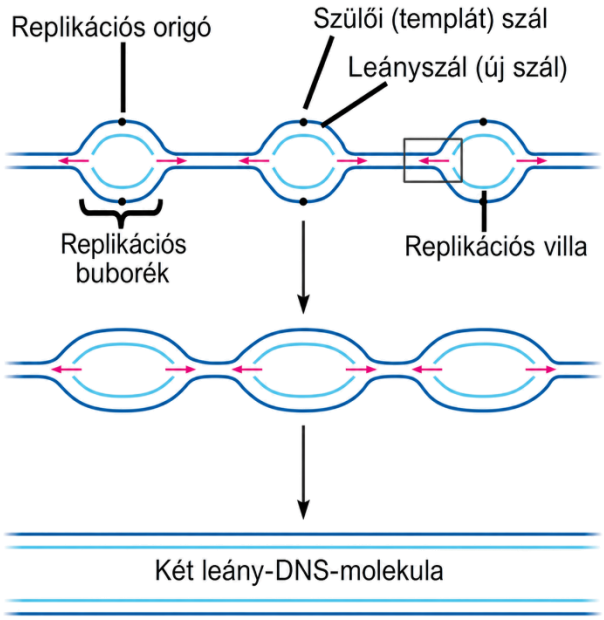
1.2.1 A replikáció alapelve: szemikonzervatív örökítés

Matthew Meselson és Franklin Stahl 1958-as, elegáns sűrűség-gradiens centrifugálási kísérlete igazolta a szemikonzervatív replikáció elvét: a kettéosztódó sejt két leánysejte mindegyikébe egy eredeti (templát) szál és egy újonnan szintetizált szál kerül. Az „eredeti" szál tehát megmarad – nem bomlik le, nem hasznosul újra –, csupán templátként funkcionál. Ez az elrendezés biztosítja, hogy a genetikai információ pontosan és veszteségmentesen szálljon át a leánysejtekbe.



1.11. ábra: A DNS replikációjának szemikonzervatív jellege. A replikáció során mintául szolgáló (eredeti) szál (kék színnel jelölve) és az újonnan képzett (narancssárga) szál képezi az utód DNS szálakat.

A replikáció további jellemzői az eukarióta sejtekben: (1) A szintézis mindig 5′→3′ irányban halad az új szál mentén. (2) A folyamat mindkét irányban halad a kiindulóponttól (bidirektionális). (3) Az eukarióta genomban sok ezer replikációs origó (ORI) létezik párhuzamosan, ami szükséges a hosszú DNS-molekulák kellő időn belüli megkettőzéséhez: ha az emberi DNS-t egyetlen origóból replikálnánk, a folyamat évekig tartana. (4) Minden szintézishez RNS-primer szükséges, mert a DNS-polimeráz nem képes de novo láncot kezdeni.

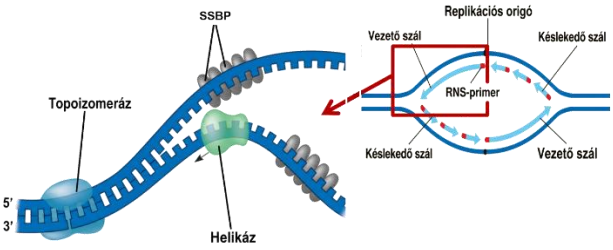


1.10. ábra: A replikációs buborék. A replikációs origótól haladva két irányba nyílik a DNS szál, így jön létre a fokozatosan növekvő replikációs buborék. Ennek következménye, hogy emberben a DNS replikáció bidirekcionális. A replikációs buborékok végül összeérnek, mely a DNS teljes egészének megkettőződését jelenti.

1.2.2 A replikáció molekuláris mechanizmusa

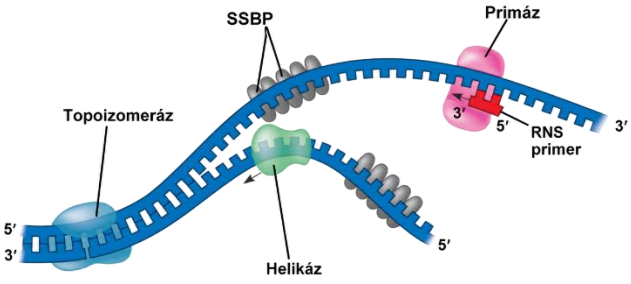
1.2.2.1 Iniciáció

A replikáció specifikus DNS-szekvenciákon, az origókon indul el. Ezeket az ORC (Origin Recognition Complex) fehérjekomplex ismeri fel, amelyhez az iniciációs faktorok toborzódnak. A kulcsenzim a helikáz (az eukarióta sejtekben az MCM2–7 komplex): ez letekeri és szétnyitja a kettős hélixet, létrehozva a replikációs villát – azt a jellegzetes Y-alakú struktúrát, ahol a templátszálak szétválnak. Az egyszálúvá vált DNS-szakaszokat a szimpla-szál-kötő fehérjék (SSB, eukarióta megfelelőjük az RPA) stabilizálják, megakadályozva az újratekeredést. A helikáz előtt fokozódó pozitív csavarodási feszültséget a topoizomerázok oldják fel: a topoizomeráz I átmenetileg bemetéli az egyik szálat, a topoizomeráz II mindkét szálat átmenetileg elvágja.



1.12. ábra: A DNS replikáció első lépése prokariótákban: a helikáz kitekeri a DNS kettős szálat. Ezt az SSBP tartja szétnyílt állapotban, a szét nem nyílt szakaszon emiatt tapasztalható feszültséget a topoizomeráz csökkenti.

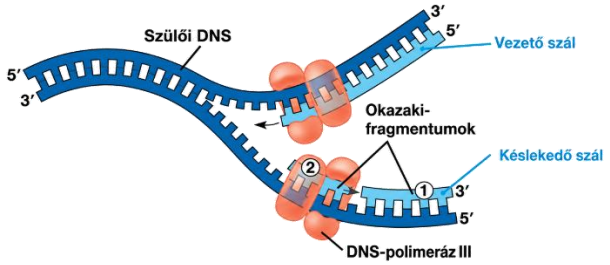
Mivel a DNS-polimeráz nem tud de novo szintézist végezni, minden replikáció elindításához a primáz enzim rövid (kb. 5–10 nukleotid hosszú) RNS-primert szintetizál. Ez az RNS-szakasz az a „fogódzó", amelyhez a DNS-polimeráz szabad 3′-OH csoportjához hozzákapcsolja az első DNS-nukleotidot.



1.13. ábra: Az RNS primer szerepe a replikáció indításában. A DNS polimeráz III (prokariótában) nem képes de novo szintézisre, de a DNS primáz enzim által képzett 5-10 nukleotid hosszúságú RNS primert képes már folytatni.

1.2.2.2 Elongáció – vezető és követő (késő) szál

A DNS-polimeráz a primertől kiindulva 5′→3′ irányban szintetizálja az új szálat. Mivel a kettős hélix két szála antiparallel, ez a 3′→5′ irányban haladó templátszálon folyamatos szintézist tesz lehetővé (ez a vezető szál, leading strand), míg a másik, 5′→3′ irányban haladó templátszálon – ahol az újszál-szintézis iránya ellentétes lenne a replikációs villa haladásával – a szintézis csak szakaszosan valósulhat meg.

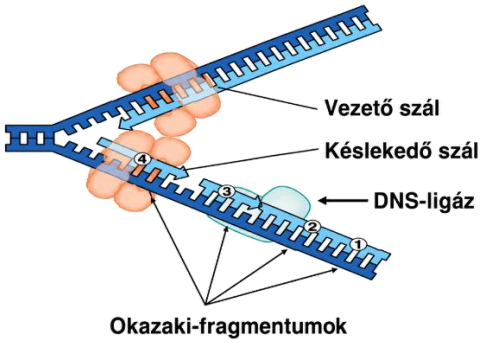


1.14. ábra: A DNS polimeráz III. 5'-3' irányban haladva képes csak a szintézisre. Ebből következik, hogy azon a szálon, ahol a replikációs villa ebbe az irányba nyílik (a képen a felső szál) folyamatosan tud haladni a nukleotidok építésével (vezető szál). A másik szálon azonban a nyílás 3'-5' irányba halad, így a replikáció csak szakaszosan tud végbemenni (késlekedő vagy követő szál). Az itt képződő szakaszok az Okazaki fragmentumok, melyeket összefüggő szállá kell majd egyesíteni.

Ezt a szakaszos szintézist az Okazaki-fragmentumok jellemzik: minden egyes szakaszhoz külön RNS-primert szintetizál a primáz, majd a DNS-polimeráz 100–200 nukleotid hosszú DNS-darabot szintetizál. A fragmentumok nevüket Reiji Okazaki japán biokémikusról kapták, aki az 1960-as években fedezte fel őket. Az eukarióta DNS-polimeráz-ε szintetizálja a vezető szálat, a δ a késő szálat (lagging strand). A PCNA (proliferating cell nuclear antigen) csúszóbilincsként tartja a polimerázt a templáthoz, rendkívüli processivitást (>10 000 nukleotid/leesés) biztosítva.

A terminálás során az RNS-primerek eltávolítása RNáz H1 és FEN1 enzimek segítségével történik; a keletkező réseket a DNS-polimeráz δ tölti ki DNS-nukleotidokkal, majd a DNS-ligáz I a Okazaki-fragmentumokat és a nick-eket összefűzi. A lineáris kromoszómák végein a telomeráz enzim – egy reverz transzkriptáz, amely saját belső RNS-templátjáról dolgozik – meghosszabbítja a telomereket, megakadályozva a „végveszteség" okozta génvesztést és genominstabilitást.

Mnemonika a replikációs enzimek sorrendjéhez (prokariótás analógia alapján): "Hanna Szépen, Pontosan Dolgozik, De Lóg!" – Helikáz, Szimplaszálkötő fehérje, Primáz, DNS-polimeráz (III prokariótában, δ/ε eukarióta), DNS-ligáz.



1.15. ábra: Az Okazaki-fragmentumok összekapcsolása. Az Okazaki fragmentumokat (az RNS primer eltávolítása és dezoxiribo-bázisokkal helyettesítését követően) a DNS ligáz enzim kapcsolja össze (prokariótákban).

1.2.3 DNS-hibajavítás – a genomintegritás őrei

Az emberi genomban naponta sejtenként becslések szerint 10 000–1 000 000 DNS-lézió keletkezik: spontán hidrolízis (depurináció), oxidatív stressz, UV-sugárzás és replikációs hibák eredményeképpen. Ezeket a sérüléseket egy összetett, redundáns hibajavító hálózat tartja kézben. Ha a javítás elmarad, mutációk halmozódnak fel, amelyek aktiválhatják az onkogéneket, inaktiválhatják a tumorszupresszor géneket, és végső soron daganathoz vagy sejthalálhoz vezethetnek.

1.2.3.1 Báziskivágásos javítás – BER

A báziskivágásos javítás (Base Excision Repair, BER) célja a kis, hélixet nem torzító báziskárosodások – például az oxidált guanin (8-oxoG), az alkilált adenin, az uracil – eltávolítása. A folyamat specifikus DNS-glikoziláz enzimekkel indul: ezek felismerik és kivágják a sérült bázist, apurin/apirimidin (AP) helyet hagyva. Az AP-endonukleáz

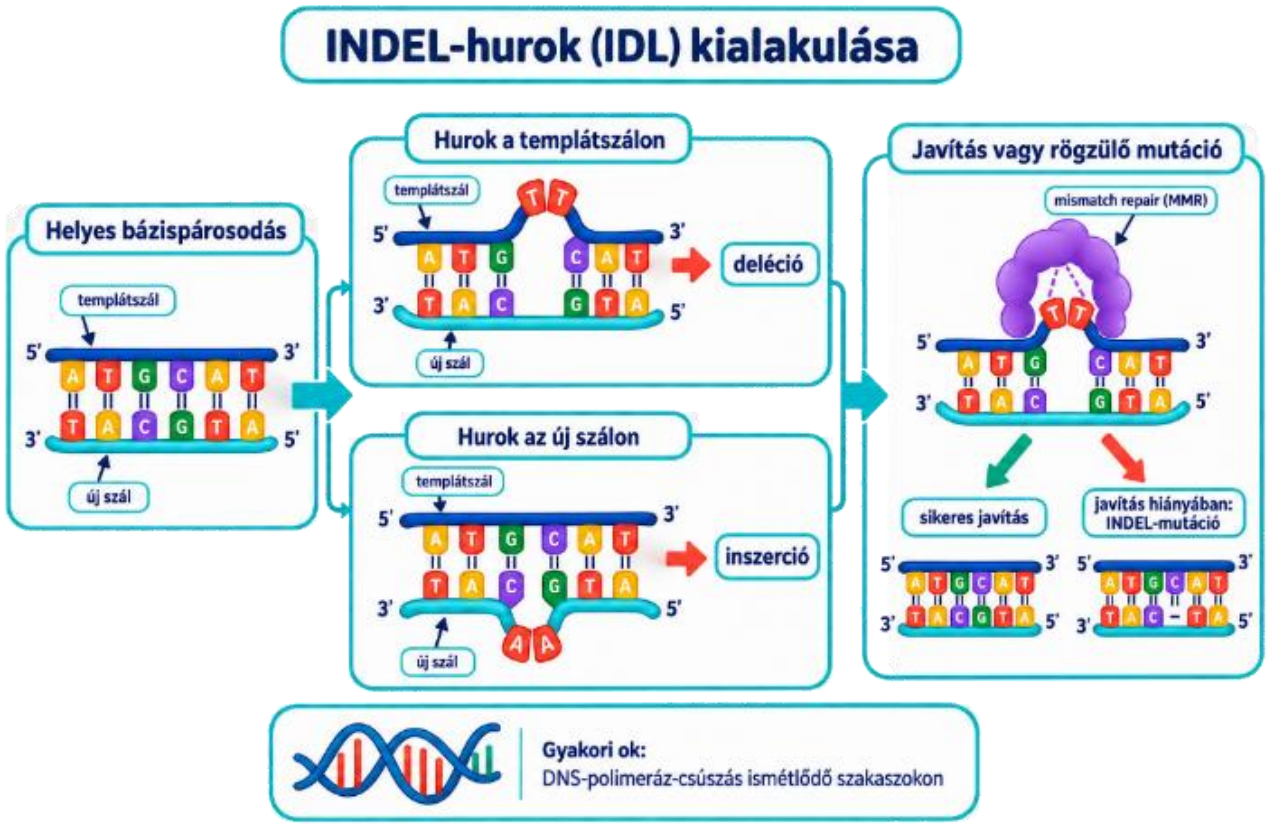
(APE1) bevágja a DNS-t az AP-helynél, a DNS-polimeráz β beépíti a helyes nukleotidot, majd a DNS-ligáz III – XRCC1 komplex lezárja a nick-et. A BER-útvonal hiánya az MUTYH-génben örökletes kolorektális polipózishoz (MAP-szindróma) vezet.

1.2.3.2 Nukleotidkivágásos javítás – NER

A nukleotidkivágásos javítás (Nucleotide Excision Repair, NER) a nagyobb, hélixet torzító léziók – UV-indukált timin-dimerek, vegyszerek okozta bulky adduktok – eltávolítására szolgál. A NER két alútvonala ismert: a globális genomot átvizsgáló GG-NER (a sérülést az XPC–RAD23B komplex ismeri fel) és az aktívan átírt géneket preferáló TC-NER (ahol a megakadt RNS-polimeráz II jelzi a sérülést). Mindkét útvonalban közösek a végső lépések: a TFIIH komplex (XPB, XPD helikázok) kitekeri a hélixet, az XPG és XPF–ERCC1 endonukleázok egy kb. 25–30 nukleotidos oligomert vágnak ki, amelyet aztán a DNS-polimeráz δ/ε és a ligáz pótol be. A NER-fehérjéket kódoló XP-gének mutációi xeroderma pigmentosum betegséghez vezetnek: az érintett egyéneknél a bőr extrém UV-érzékenysége és rendkívül magas bőrrák-kockázat jelentkezik.

1.2.3.3 Mismatch-javítás – MMR

A mismatch-javítás (Mismatch Repair, MMR) a DNS-replikáció során keletkező bázispárosodási hibák és inszerció/deléció hurkok felismerésére és kijavítására szakosodott. A MutSα (MSH2–MSH6 dimer) az egypontos mismatcht, a MutSβ (MSH2–MSH3 dimer) az inszerció/deléciós hurkokat ismeri fel. A felismerés után a MutLα (MLH1–PMS2) endonukleáz-aktivitással hasít, az EXO1 exonukleáz eltávolítja a hibás szálszakaszt, a DNS-polimeráz δ szintetizál, végül a ligáz zárja le a folyamatot. Az MMR-gének (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) örökletes hibái Lynch-szindróma kialakulásához vezetnek: ez a leggyakoribb örökletes daganat-hajlam szindróma, amely elsősorban a kolorektális, az endometriális és az ováriális daganatok kockázatát növeli. Az MMR-hiányos tumorokban mikroszatellit-instabilitás (MSI) mutatható ki – ez ma már terápiás szempontból is fontos biomarker.



1.16. ábra: Az INDEL-hurok kialakulásának mechanizmusa, és ennek javítása. A replikáció során elcsúszó szál inszerciós vagy deléciós hurkot képez, amelyet a hibás bázispárosodást javító (mismatch repair) rendszer ismer fel és javít ki.

1.2.3.4 Kétszálú törések javítása – NHEJ és HR

A DNS kétszálú törése (double-strand break, DSB) a legsúlyosabb DNS-sérülés: a hagyományos egyetlen-szálú templát hiányában a sejt számára komoly kihívást jelent.

Két fő javítási stratégia létezik. A nem-homológ végegyesítés (Non-Homologous End Joining, NHEJ) a sejtosztódás G1 fázisában dominál: a Ku70/Ku80 fehérjedimer befogja a szabad DNS-végeket, a DNA-PKcs aktiválódik, az Artemis nukeláz processzálja a végeket, majd az XRCC4–Ligáz IV–XLF komplex összefűzi a szálakat. Az NHEJ gyors, de hajlamos szekvenciaveszteséget okozni, mivel a végeket nem templát alapján illeszti össze. A homológ rekombináció (HR) az S/G2 fázisban aktív, ahol a testvérkromatid mint hibamentes templát áll rendelkezésre: az MRN-komplex (MRE11–RAD50–NBS1) a törési végeket rezekálja, a RAD51 (amelyet a BRCA2 tölt a szálra) strand-inváziót végez, majd a szintézis és Holliday-junction feloldása következik. A HR hibamentes javítást biztosít. A BRCA1 és BRCA2 gének mutációi a HR-útvonalat bénítják meg – ez az örökletes emlő- és petefészekrák hátterének kulcsmechanizmusa, és a PARP-gátlókkal szembeni szintetikus letalitás molekuláris alapja is.

Szülészeti és nőgyógyászati vonatkozás – DNS-javítás és daganatkockázat: *A Lynch-szindróma (MMR-hiány) nőknél nemcsak kolorektális, hanem endometriális daganat kockázatát is 40–60%-ra növeli – ez a leggyakoribb Lynch-asszociált extrakolonikus daganat. A szülésznő a reproduktív anamnézis felvételekor döntő szerepet játszhat a familiaritás felismerésében és a genetikai tanácsadáshoz való irányításban. A BRCA1/2 hordozó státuszának ismerete befolyásolja a reproduktív döntéseket (preimplantációs genetikai teszt mérlegelése), a szűrési stratégiákat és a megelőző sebészeti beavatkozások (profylaktikus salpingo-oophorectomia) tervezését. Az implantáció és a placentáció intenzív sejtproliferációja miatt a korai várandósság különösen érzékeny a DNS-javítórendszerek zavarára – replikációs vagy osztódási hiba aneuploidia kialakulásához és korai terhességvesztéshez vezethet.*

1.3 Génexpresszió: transzkripció és transzláció

1.3.1 A centrális dogma

Francis Crick 1958-ban fogalmazta meg a molekuláris biológia centrális dogmáját: a genetikai információ a DNS-ről RNS-re íródik át (transzkripció), majd az RNS-en lévő kód fehérjévé alakul (transzláció). Ez az információáramlás egyirányú: a fehérje szekvenciájából nem lehet visszakövetkeztetni az azt kódoló génre. A retrovírusok reverz transzkriptáza az egyetlen élőlény-körben ismert kivétel, amely RNS-ről DNS-t szintetizál, de ez sem valódi kivétel: a pontosított dogma ugyanis azt állítja, hogy fehérje csupán nukleinsavról íródik át, mely folyamat ellentétes irányban nem lehetséges. Ez nem zárja ki az RNS-ről DNS-re történő átírás lehetőségét. A centrális dogma tehát nem pusztán a folyamatok sorát, hanem az információáramlás irányát és korlátait is meghatározza.

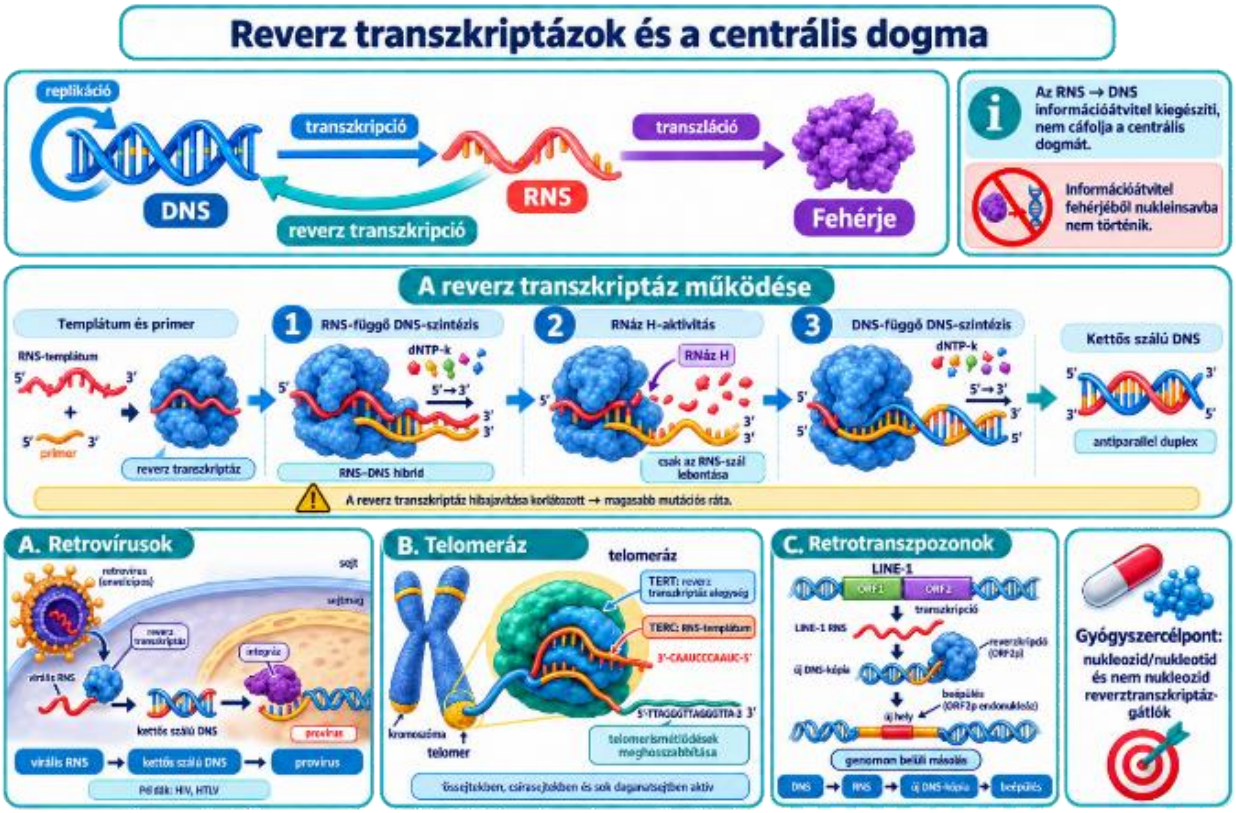
Az eukarióta sejtekben a transzkripció a sejtmagban zajlik, a transzláció a citoplazmában. A kettő térbeli elválasztása lehetővé teszi az érett mRNS részletes feldolgozását (érését) mielőtt a fehérjeszintézis megkezdődne – ez a génszabályozás egy további rétegét jelenti, amelyre a prokariótákban nincs lehetőség.

1.3.2 Az RNS-világ hipotézise

1.3.2.1 A genetikai információ és a fehérjék „tyúk–tojás" problémája

A mai sejtekben a genetikai információ felhasználásának alapvető útja a **DNS → RNS → fehérje** irány. A DNS tárolja a fehérjék előállításához szükséges információt, ugyanakkor a DNS megkettőzését és átírását fehérjetermészetű enzimek végzik. A fehérjék képződéséhez tehát nukleinsavakra, a nukleinsavak mai sejtekben történő fenntartásához és működtetéséhez pedig fehérjékre van szükség.

Ez az egymásrautaltság az élet eredetének vizsgálatakor „tyúk–tojás" kérdést vet fel: **hogyan alakulhatott ki az információtárolás és a katalízis rendszere, ha mai formájukban kölcsönösen feltételezik egymást?** Nem a centrá-



1.17. ábra: A centrális dogma értelmezése. Információtovábbítás nukleinsavról történhet csak fehérjére a transzláció során, a fordított irány nem lehetséges Ennek nem mond ellen a reverz transzkripció, mely az RNS-ről DNS-re történő átírás.

lis dogma belső ellentmondásáról van szó: az információátadás leírása önmagában nem magyarázza meg a rendszer evolúciós kialakulását.

1.3.2.2 Az RNS kettős szerepe

Az RNS-világ hipotézise szerint a DNS-re és fehérjékre épülő sejtes életet megelőzhette egy olyan fejlődési szakasz, amelyben **az RNS egyszerre töltött be információhordozó és katalitikus szerepet**. Nukleotidsorrendje információt tárolhatott, a komplementer bázispárosodás pedig lehetőséget adhatott mintafüggő másolatképzésre. Az RNS emellett saját szakaszai között kialakuló kölcsönhatások révén térszerkezetet vehet fel, és bizonyos szerkezetek kémiai reakciókat katalizálhatnak.

A katalitikus működésű RNS-molekulákat **ribozimeknek** nevezzük. Létezésük megmutatja, hogy a biológiai katalízishez nem minden esetben szükséges fehérje. Így egy korai molekuláris rendszerben ugyanaz a molekulatípus hordozhatta a továbbadható információt és segíthette a rendszer működéséhez szükséges reakciókat.

1.3.2.3 A hipotézist támogató megfigyelések

Az RNS katalitikus képessége kísérletesen igazolt. Bizonyos RNS-ek saját kivágódási reakciójukban vesznek részt, mások más RNS-molekulák hasítását katalizálják. Thomas Cech és Sidney Altman az RNS katalitikus tulajdonságainak felfedezéséért 1989-ben kémiai Nobel-díjat kapott.

Különösen jelentős a **riboszóma** felépítése: a fehérjeszintézis során a peptidkötés kialakításának katalitikus központját riboszomális RNS alkotja. A fehérjék előállításának központi reakciója tehát a mai sejtekben is RNS-alapú katalízisre támaszkodik. Ez összhangban áll azzal az elképzeléssel, hogy az RNS már a fehérjealapú enzimrendszerek kialakulása előtt fontos szerepet töltött be.

1.3.2.4 Az RNS-alapú rendszertől a mai sejtekig

A feltételezett korai rendszerekben a másolatképzés során keletkező változatok eltérhettek stabilitásukban és katalitikus működésükben. Ha ezek a különbségek befolyásolták fennmaradásukat és szaporodásukat, megjelenhettek a természetes szelekció molekuláris előfeltételei.

Később az RNS-ek és a peptidek együttműködése elősegíthette az egyre összetettebb katalitikus rendszerek és a fehérjeszintézis kialakulását. A fehérjék változatos aminosav-oldalláncaik révén számos reakció hatékony katalizátoraivá válhattak. A genetikai információ hosszú távú tárolását pedig fokozatosan átvehette a kémiailag stabilabb DNS. Az RNS megőrizte közvetítő, szerkezeti, szabályozó és katalitikus feladatait. Ez lehetséges evolúciós folyamat, nem közvetlenül megfigyelt történeti eseménysor.

1.3.2.5 Nyitott kérdések

Az RNS-világ hipotézise nem ad teljes magyarázatot az élet keletkezésére. Továbbra is vizsgálandó, hogyan képződhettek és kapcsolódhattak össze az első nukleotidok, hogyan maradhattak fenn a sérülékeny RNS-molekulák, és miként valósulhatott meg kellően pontos, ismétlődő másolatképzés. A mai ribozimek létezése önmagában nem bizonyítja, hogy az első élő rendszerek kizárólag RNS-re épültek. Az RNS, a rövid peptidek, a lipidek és más molekulák korai együttműködését feltételező elképzelések is kutatás tárgyát képezik.

A hipotézis alapgondolata: **az információtárolás és a katalízis kezdetben nem feltétlenül különült el két molekulatípus között; az RNS mindkét feladatot elláthatta.**

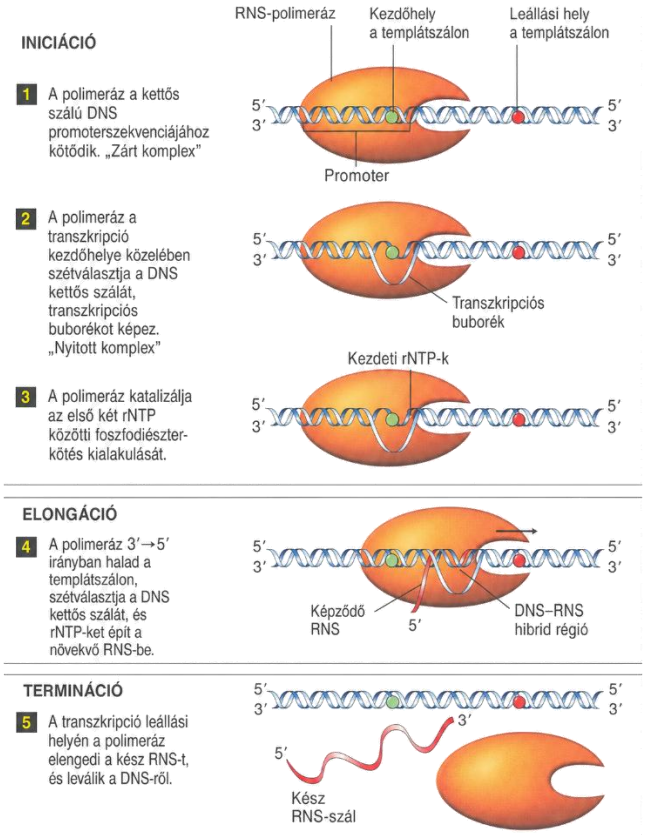
1.3.3 Transzkripció – a DNS átírása RNS-re

1.3.3.1 Az RNS-polimeráz és a promóter

Az eukarióta sejtek fehérjekódoló génjeit az RNS-polimeráz II (Pol II) írja át. A folyamat a promóternek nevezett szabályozó DNS-szekvenciától indul el, amely a génhez képest általában upstream, azaz a géntől 5′ irányban helyezkedik el. Az egyik legismertebb promóter-elem a TATA-box: körülbelül −25 pozícióban elhelyezkedő AT-gazdag szekvencia, amelyhez a TFIID transzkripciós faktor (azon belül a TBP, TATA-box-kötő fehérje) kötődik. A TFIID kötése után további általános transzkripciós faktorok (TFIIB, TFIIE, TFIIF, TFIIH) és maga a Pol II sorakoznak fel, megalapítva a preiniciációs komplexet.

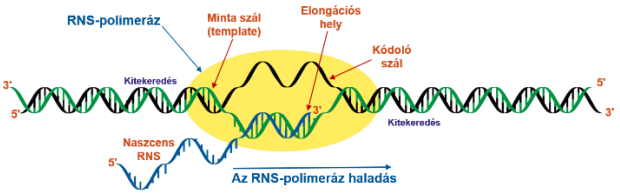
1.3.3.2 A transzkripció lépései

Iniciáció. A TFIIH komplex helikáz aktivitása segítségével kinyílik a DNS kettős hélix, kb. 13–14 bázispáros transzkripciós buborékot létrehozva. Az első ribonukleotidok beépülnek a templátszállal komplementer módon – az adenin helyett uracil kerül be (az mRNS-ben nincsen timin), a többi bázis párosítása azonos. A Pol II mozgásba lendül, és az iniciáció terminálatlan átvált elongációba.



1.18. ábra: A transzkripció folyamata. Az RNS-polimeráz a promóterhez kötődve széttekeri a DNS-t, és a templátszál alapján 5'→3' irányban szintetizálja a komplementer RNS-t. A folyamat iniciációra, elongációra és terminációra osztható.

Elongáció. Az RNS-polimeráz II 5′→3′ irányban szintetizálja a nascens RNS-szálat a templátszál 3′→5′ irányú olvasásával. A szintézis sebessége ~20–80 nukleotid/másodperc. Az RNS-polimeráz mögött a kettős hélix visszatekeredik, az új RNS-szál egyszálúan lép ki a komplexből. Fontos különbség a replikációtól: az RNS-polimeráz primer nélkül, de novo képes szintézist kezdeni.



1.19. ábra: A naszcens RNS képződése. Az RNS-polimeráz mögött a DNS-szálak újra összezáródnak, a képződő (naszcens) RNS pedig fokozatosan leválik a templátszálról.

Terminálás. Az eukarióta Pol II leállásának kulcsa a poliadenilációs szignálszekvencia (AAUAAA): ez után a pre-mRNS hasítódik, és a Pol II disszociál a DNS-ről. Az mRNS 3′ végén hozzáadják a poli(A)-farokatot (kb. 200 adenozin), amely az mRNS stabilitásához, a sejtmagból való exporthoz és a transzláció hatékonyságához szükséges.

1.3.3.3 *A pre-mRNS érése – csak eukarióta sejtekben*

Az eukarióta sejtek egyik megkülönböztető molekuláris sajátossága, hogy az újonnan átírt pre-mRNS-t fel kell dolgoznia, mielőtt a citoplazmába kerülhetne. Ez a folyamat három fő lépésből áll.

Az 5′-sapka (cap) hozzáadása co-transzkripciósan történik: a Pol II C-terminális doménjéhez kapcsolódó enzimek a nascens RNS legelső nukleotidját módosítják egy 7-metilguanozin sapkával. Ez a sapka védi az mRNS-t a 5′-végű nukleázok általi degradációtól, elengedhetetlen a riboszóma felismeréséhez, és szerepet játszik az érett mRNS sejtmagból való exportjában is.

A splicing (hasítás-összeillesztés) az intronok – a gén nemkódoló közbülső szekvenciái – eltávolítását és az exonok összekapcsolását jelenti. A folyamatot az RNS-fehérje komplex, az ún. spliceosoma végzi, amelynek fő komponensei a kis nukleáris RNS-ek (snRNS-ek: U1, U2, U4, U5, U6). A splicing pontszekvenciáktól (splice-donor, splice-acceptor, branch-point) irányítottan zajlik. Az alternatív splicing révén egyetlen génből számos fehérje-izoforma keletkezhet: a becslések szerint az emberi fehérjekészlet legalább öt-tízszerese a génszámnak, nagyrészt az alternatív splicing révén.



1.20. ábra: Poszttranszkripciós modifikáció: intronok kivágása (splicing), sapka és polyA farok képzése. Az 5' sapka és a 3' polyA farok védi az mRNS-t a lebontástól, és segíti a sejtmagból való kijutását. A splicing során az intronok kivágódnak, az exonok összekapcsolódnak.

Klinikai vonatkozás – splicing-mutációk és várandósság: *Számos genetikai betegség hátterében splicing-mutáció áll: az intron-exon határt, a branch-point-ot vagy a poliadenilációs szignált érintő mutációk abnormális mRNS-éréshez, és ezáltal kóros vagy hiányzó fehérjéhez vezet. Béta-talasszémiában a legsúlyosabb formák hátterében splicing-mutációk is állnak; a gerincizomsorvadásban (SMA) a SMN2 gén alternatív splicing zavara kulcsfontosságú. Várandósságban a béta-talasszémia hordozó státuszt és az SMA hordozást a prenatális szűrőprogramok ma már rutinszerűen mérik.*

1.3.4 Az RNS-molekulák világa

Az átírt RNS-molekulák a fehérjeszintézisen túl önálló szabályozó szerepet is betöltenek. Az alábbiakban a legfontosabb RNS-típusokat foglaljuk össze.

mRNS (HÍRVIVŐ RNS)	A fehérje szekvenciáját kódolja; instabil, gyorsan bomlik; az összes celluláris RNS ~3%-a.
tRNS (TRANSZFER RNS)	~70–90 nukleotid hosszú, L-alakú; antikodonján keresztül szállítja az aminosavat a riboszóma megfelelő kodonjahoz.
rRNS (RIBOSZOMÁLIS RNS)	A riboszóma szerkezeti és katalitikus komponense; 28S, 18S, 5,8S, 5S altípusok; az összes RNS ~80%-a.
snRNS (KIS NUKLEÁRIS RNS)	A spliceosoma alkotója (U1, U2, U4, U5, U6); az intronok kivágásának katalizátora.
miRNS (MIKRORNS)	~22 nukleotid; az mRNS 3′-UTR régiójához kötődve az mRNS-t degradálja vagy transzlációját gátolja; a génszabályozás finom hangolója.
lncRNS (HOSSZÚ NEM KÓDOLÓ RNS)	Epigenetikai szabályozás, X-kromoszóma inaktiváció (XIST lncRNS), genomikus imprinting; kulcsszereplő a fejlődésbiológiában.

1.3.5 Transzláció – az mRNS-kód fehérjévé fordítása

1.3.5.1 A genetikai kód

Az mRNS-t kodonok formájában olvassák le: minden kodon három egymást követő ribonukleotid, amely egy aminosavat – vagy a lánc végét jelző stopjelet – kódol. A négyfajta nukleotidból $4^3 = 64$ különböző kodon lehetséges, amelyek 20 aminosavat és három stopkodont (UAA, UAG, UGA) kódolnak. A kód degenerált: a legtöbb aminosavat egynél több szinonim kodon kódolja (pl. a leucint hat különböző kodon). Az AUG kodon metionint kódol és egyben startkodon: itt kezdődik minden fehérje szintézise.

A genetikai kód szinte universális: szinte minden ismert élőlény ugyanazokat a kód-megfeleléseket alkalmazza. A mitokondriális kód néhány eltérést mutat (pl. az UGA mitokondriális riboszómán triptofánt, nem stopkodont jelent). A kód nem-átfedő és nincs benne központozás (interpunkció): az mRNS-t egyetlen folyamatos olvasási keretben olvassák le az AUG-tól a stopkodonig.

A standard genetikai kód (mRNS-kodonok)

Második pozíció

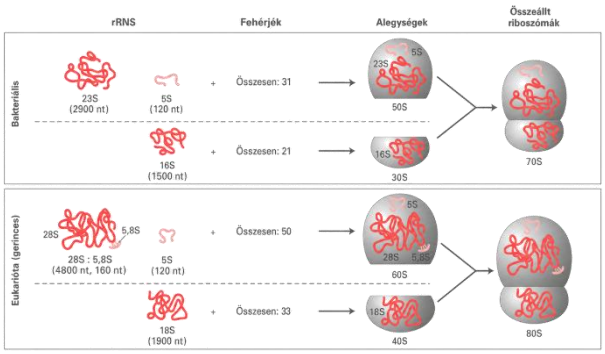
Első pozíció (5′ vég)	U	C	A	G	Harmadik pozíció (3′ vég)
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	**STOP**	**STOP**	A
	Leu (Met)*	Ser	**STOP**	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met (START)	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val (Met)*	Ala	Glu	Gly	G

* Az AUG a leggyakoribb iniciátor kodon. A GUG rendszerint valint, az UUG leucint kódol, de ritkán mindkettő metionint is jelölhet a fehérjeszintézis megkezdésekor.

A hárombetűs aminosavrövidítések nemzetközi jelölések.

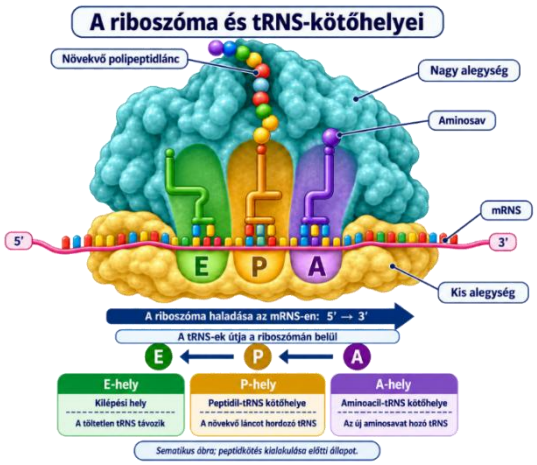
1.21. ábra: A standard genetikai kódtáblázat. Leolvasható az mRNS kodon bázishármasához kapcsolódó aminosav, illetve START (metionin) továbbá STOP szignálok.

1.3.5.2 A riboszóma szerkezete

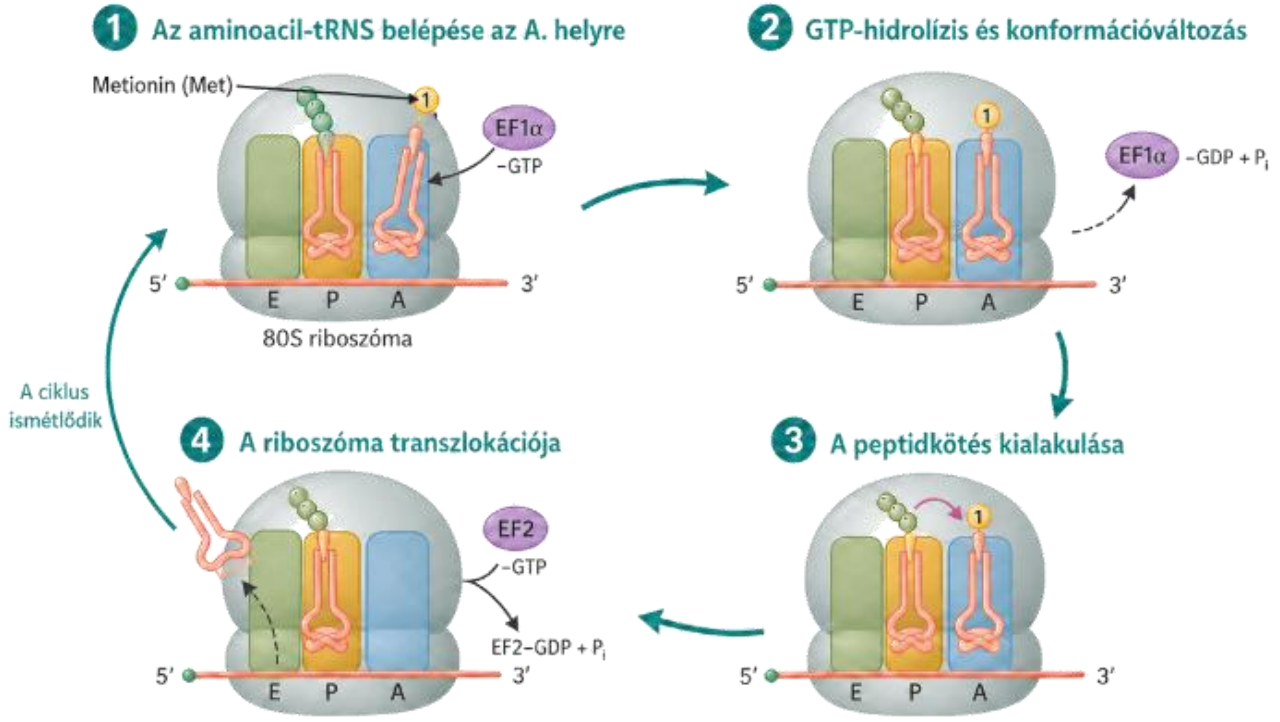


1.22. ábra: Prokarióta és eukarióta riboszómaszerkezet, az alegységek felépítésének bemutatásával. A prokarióta riboszóma 70S (50S + 30S), az eukarióta 80S (60S + 40S) ülepedési állandójú. Ez a különbség a bakteriális fehérjeszintézist gátló antibiotikumok szelektív hatásának alapja.

Az eukarióta riboszóma 80S ülepedési értékű részecske (az S a Svedberg-egység a szedimentációs együtthatóra utal), amely két alegységből áll. A kis, 40S alegység 18S



1.23. ábra: A riboszóma tRNS kötőhelyei: A (aminoacil), P (peptidil) és E (exit) kötőhelyek. Az aminoacil-tRNS az A helyre érkezik, a növekvő peptidláncot hordozó tRNS a P helyen van, a kiürült tRNS pedig az E helyen át hagyja el a riboszómát.



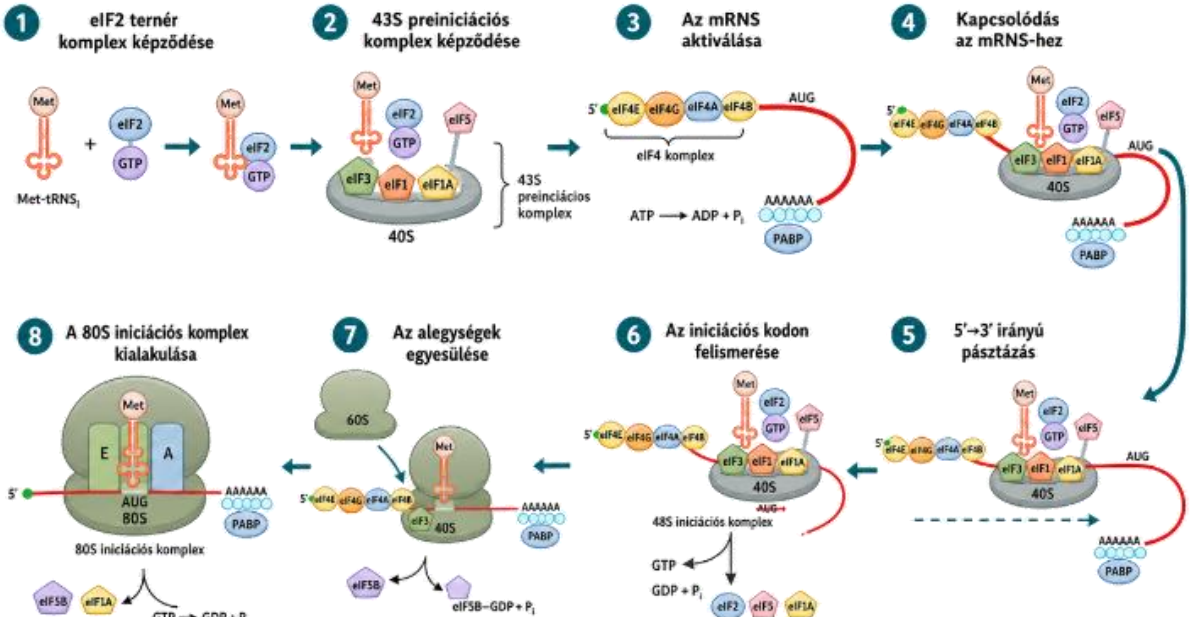
1.24. ábra: A képződő peptidlánc elongációjának folyamata. Az aminoacil-tRNS az A helyre kötődik, a peptidil-transzferáz kialakítja a peptidkötést, majd a riboszóma egy kodonnal továbblép (transzlokáció).

rRNS-t és ~33 fehérjét tartalmaz; feladata az mRNS kötése és a kodon–antikodon párosítás ellenőrzése.

A nagy, 60S alegység 28S, 5,8S és 5S rRNS-t, valamint ~49 fehérjét foglal magában; benne találhatók az aminoacil (A), peptidil (P) és exit (E) helyek, és itt zajlik a peptidkötés kialakítása. A peptidkötés-képzés kizárólag az rRNS katalitikus aktivitásának köszönhető – a riboszóma lényegében egy ribozim. Ez a megállapítás nemcsak elméleti: az rRNS-t célzó antibiotikumok (aminoglikozidok a 30S-re, makrolidek az 50S-re a prokarióta rendszerben) éppen azt a tényt aknázzák ki, hogy az eukarióta (80S) és a prokarióta (70S) riboszóma elegendően különbözik a szelektív gátláshoz.

1.3.5.3 A transzláció lépései

Iniciáció. A kis (40S) alegység az eIF4E-komplex segítségével felismeri az mRNS 5′-sapkáját, majd 5′→3′ irányban végigpásztáz az mRNS-en a Kozak-szekvencia-közeli AUG startkodon megtalálásáig. Az iniciátor Met-tRNS (antikodon: 5′-UAC-3′) beáll a P-helyre, majd a nagy (60S) alegység csatlakozik – létrejön a funkcionális 80S iniciációs



1.25. ábra: A fehérjetranszláció iniciációja: a riboszoma-alegységek csatlakozásának koordinációja. A kis alegység az iniciátor metionil-tRNS-sel az mRNS 5' végéhez kötődik, és a start kodonig (AUG) halad. Ezután csatlakozik a nagy alegység, és kialakul a működőképes riboszóma.

komplex. A Kozak-szekvencia az mRNS azon rövid konszenzus-szekvenciája, amely az AUG startkodon közvetlen környezetében helyezkedik el, és meghatározza, hogy a riboszóma milyen hatékonysággal ismeri fel és használja fel azt transzláció iniciációs pontként.

Az emberben és más emlősökben a Kozak-konszenzus a következő: **(GCC)GCCRCCAUGG**, ahol az R egy purinbázist jelöl. A legkritikusabb pozíciók a –3-as hely (ideálisan adenin vagy guanin, **A** a legerősebb) és a +4-es hely (ideálisan **G**, azaz a startkodon utáni első nukleotid). Ha mindkét pozíció optimális, „erős" Kozak-szekvenciáról beszélünk; ha valamelyik hiányzik, a riboszóma kisebb valószínűséggel kezdi el ott a transzlációt.

Elongáció. Az elongáció egy ciklikusan ismétlődő háromfázisú folyamat. (1) A megfelelő aminoacil-tRNS (aa-tRNS·EF1A·GTP komplex) beáll az A-helyre; az antikodon és a kodon komplementaritásának ellenőrzése GTP-hidrolízissel jár. (2) A peptidil-transzferáz ribozim aktivitása a P-helyen lévő növekvő peptidlánc C-terminálisát kovalensen az A-helyen álló aminosavhoz kapcsolja. (3) A transzlokáció során az EF2·GTP hatására az mRNS egy kodonnal tolódik; a P-helyről az üres tRNS az E-helyre kerül és kilép, az A-hely szabaddá válik a következő aa-tRNS fogadásához. A folyamat ~10–20 ms/kör sebességgel zajlik.

Terminálás. A stopkodon elérésekor az A-helyre nem aa-tRNS, hanem felszabadítási faktor (eRF1, eRF3) kötődik. Az eRF1 hidrolizálja a peptidil-tRNS kötést, a polipeptidlánc kiszabadul a riboszóma NPET (nascent polypeptide exit tunnel) alagútján, majd az ABCE1 faktor szétválasztja az alegységeket, amelyek újabb transzlációs ciklusban vehetnek részt.

Klinikai kapcsolat – neonatális szűrés és antibiotikumok: *Az újszülöttkori szűrőprogram (PKU, kongenitális hypothyreozis, galaktozémia stb.) által azonosított betegségek nagy részében egy fehérje – rendszerint egy enzim – funkciójának elvesztése vagy zavara áll fenn: az érintett enzim szintézise a transzlációs folyamaton valamilyen lépcsőn sérült, a fehérje nem képes megfelelően funkcionálni. Az antibiotikum-rezisztencia szempontjából: a prokarióta riboszóma (70S = 50S + 30S) szelektíven gátolható; az aminoglikozidok (pl. gentamicin) a 30S alegységre hatnak, és a kodon–antikodon leolvasás pontosságát rontják. Várandósság esetén ezért az aminoglikozidok csak indokolt esetben alkalmazhatók, mivel a placentán átjutva a magzati cochlea éretlen sejtjeire ototoxikus hatást fejthetnek ki.*

1.3.6 Poszttranszlációs módosítások és a fehérje sorsa

A riboszómából kilépő polipeptidlánc még általában nem funkcionális végtermék: a biológiailag aktív fehérje kiala-



1.26. ábra: A fehérjehajtogatás és ellenőrzés folyamata. A molekuláris chaperonok segítik a helyes térszerkezet kialakulását. A hibásan hajtogatott fehérjék ubiquitinnel jelölődnek, majd a proteaszómában lebomlanak.

kulásához poszttranszlációs módosítások sorozata szükséges. Ezek közül a legfontosabbak a fehérjehajtogatás, a glikozilálás, a foszforiláció és a proteolitikus aktiválás.

A fehérjehajtogatást chaperonfehérjék (HSP70, HSP90, BiP/GRP78) kísérik: ezek megakadályozzák az aggregációt, és a fehérjét a termodinamikailag legstabilabb, funkcionálisan aktív háromdimenziós konformációba segítik. A hibásan hajtogatott fehérjéket az ubiquitin-proteaszóma rendszer azonosítja és lebontja.

A szignálpeptid-tartalmú fehérjék a durvafelszínű endoplazmatikus retikulum (dER) membránján lépnek be a szekretoros útvonalba. A dER lumenében megtörténik a szignálpeptid hasítása, az N-glikozilálás (egy 14 cukros glikánfa kerül az aszparagin oldalláncra), a diszulfidhíd-képzés és a chaperonos hajtogatás. A helytelenül hajtogatott fehérjéket az ERAD (ER-asszociált degradáció) eltávolítja; ha a hibás hajtogatódás mértéke meghaladja a kapacitást, ER-stressz és UPR (unfolded protein response) aktiválódik.

A Golgi-apparátuson áthaladva a fehérjék glikánja tovább módosul (a mannóz-gazdag típusból komplex típusú N-glikán lesz), O-glikozilálás, szulfatálás és proteolitikus aktiválás (pl. proinzulin → inzulin + C-peptid) zajlik. A trans-Golgi hálózatból (TGN) kilépő fehérjék sorsukat szortírozási jelek szabják meg: szekretoros vesiculákba kerülnek (exocitózis), a plazmamembránba épülnek be, a lizoszóma felé irányítódnak, vagy a citoplazmában maradnak.

Szülészeti vonatkozás – placenta-szekréció, ER-stressz és lizoszomális betegségek: *A syncytiotrophoblast konstitutívan szekretál olyan biomarkereket, mint a hCG, a PAPP-A, a PlGF és az sFlt-1 – ezek mérése az első trimeszteri kombinált prenatális szűrés, illetve a preeklampsia előrejelzésének alapja. Az oxitocin regulált szekrécióval ürül a neurohipofízisből Ca^{2+}-jel hatására, és a szülésindítás endokrin alapját jelenti. Preeklampsziában a hipoxiás placenta trophoblastjaiban az UPR aktiválódása gyulladásos citokinek felszabadulásával járul hozzá a szisztémás endoteliális diszfunkcióhoz. A lizoszomális tárolóbetegségek (Gaucher-, Fabry-, Pompe-kór) hátterében a lizoszomális savas hidrolázok M6P-jelölésének hiánya vagy a lizoszomális enzim hibás hajtogatása áll; enzimpótló terápiával (ERT) kezelhetők, amelynek hatékonysága a beadott enzim megfelelő glikozilációjától függ*

1.4 A fejezet összefoglalása

A DNS kettős hélixét két antiparallel szál alkotja, amelyeket a komplementer bázispárosodás tart össze; a Chargaff-szabályok ennek a párosodásnak a mennyiségi kifejeződései. A mintegy 2 méternyi DNS-t a nukleoszómától a metafázisos kromoszómáig tartó, négyszintű csomagolás sűríti a sejtmagba, a metafázisos kromoszómák sávozása pedig lehetővé teszi a 46 kromoszómából álló humán kariotípus vizsgálatát. A sejtmagi genomot a kizárólag anyai ágon öröklődő mitokondriális DNS egészíti ki, amelynek betegségeit a heteroplazmia és a küszöbhatás teszi változatos megjelenésűvé. Az epigenetikai módosítások (DNS-metiláció, hiszton-módosítások) a bázissorrend megváltoztatása nélkül szabályozzák a génkifejeződést, és a DOHaD-szemlélet szerint a méhen belüli környezet tartós hatásainak egyik közvetítői.

A replikáció szemikonzervatív, kétirányú, és sok origóból egyszerre indul. A helikáz szétnyitja a kettős hélixet, a primáz RNS-primert készít, a DNS-polimeráz ε a vezető, a δ a követő szálat szintetizálja, a ligáz összefűzi az Okazaki-fragmentumokat, a telomeráz pedig a kromoszómavégeket védi. A naponta keletkező DNS-sérüléseket a BER, a NER és az MMR, a kétszálú töréseket az NHEJ és a homológ rekombináció javítja. E rendszerek örökletes hibái daganathajlammal járnak (Lynch-szindróma, BRCA1/2-mutációk), amelynek felismerésében a szülésznő által felvett családi anamnézisnek is szerepe van.

A centrális dogma szerint az információ a nukleinsavaktól a fehérjék felé áramlik, visszafelé nem. Az RNS-világ hipotézise arra utal, hogy az RNS egykor információhordozó és katalizátor is lehetett, amit a riboszóma ribozim természete ma is tükröz. A fehérjekódoló géneket az RNS-polimeráz II írja át a promótertől kiindulva; a pre-mRNS az 5′-sapka, a splicing és a poli(A)-farok révén válik érett mRNS-sé, az alternatív splicing pedig egy génből több fehérjeváltozatot tesz lehetővé.

A transzláció során a 80S riboszóma a degenerált, szinte univerzális, nem átfedő genetikai kód alapján fordítja az mRNS kodonjait aminosavsorrendre; a bakteriális 70S riboszóma eltérő szerkezete az antibiotikumok szelektív hatásának alapja. A kész polipeptidet a hajtogatás, a glikozilálás és más poszttranszlációs módosítások teszik működőképessé, célállomását szortírozási jelek határozzák meg. Ennek szülészeti jelentőségét a placenta által szekretált biomarkerek (hCG, PAPP-A, PlGF, sFlt-1) és a preeklampsiában megfigyelt ER-stressz mutatja; a fehérjék útját a 2. fejezet tárgyalja részletesen.

1.4.1 Kulcsfogalmak

Nukleotid – Foszfodiészter-kötés – Kettős hélix / Antiparallelitás – Komplementer bázispárosodás – Chargaff-szabályok – Nukleoszóma / Hiszton – Eukromatin / Heterokromatin – Metafázisos kromoszóma / Centromer / Telomer – Kariotípus / G-sávozás – Mitokondriális DNS / Heteroplazmia – Epigenetika / DNS-metiláció – DOHaD – Szemikonzervatív replikáció – Replikációs origó / Replikációs villa – Helikáz / Primáz / DNS-polimeráz / DNS-ligáz – Vezető és követő szál / Okazaki-fragmentum – Telomeráz – BER / NER / MMR / NHEJ / HR – Lynch-szindróma / BRCA1/2 – Centrális dogma – RNS-világ / Ribozim – RNS-polimeráz II – Promóter / TATA-box – 5′-sapka / Poli(A)-farok – Splicing / Spliceosoma – Alternatív splicing – mRNS / tRNS / rRNS / miRNS – Genetikai kód / Kodon / Antikodon – Kozak-szekvencia – 80S riboszóma (40S + 60S) – A/P/E-hely – Poszttranszlációs módosítás / Chaperon – ER-stressz / UPR – Golgi-apparátus

1.4.2 Ellenőrző kérdések

1. Ismertesse a DNS kettős hélix szerkezetének fő jellemzőit! Mit mondanak ki a Chargaff-szabályok, és hogyan következnek a komplementer bázispárosodásból?
2. Sorolja fel a DNS-csomagolás négy szintjét! Miért osztódásban megállított sejteken végzik a kariotípus-vizsgálatot, és mi alapján csoportosítják a humán kromoszómákat?
3. Miben különbözik a mitokondriális DNS a sejtmagi DNS-től? Mit jelent a heteroplazmia és a küszöbhatás, és miért korlátozott a mitokondriális betegségek prenatális diagnosztikája?
4. Mit értünk epigenetikai módosításon? Hogyan hat a DNS-metiláció és a hiszton-acetiláció a génkifejeződésre, és mit állít a DOHaD-koncepció?
5. Mi a szemikonzervatív replikáció, és milyen kísérlet igazolta? Ismertesse a replikáció fő enzimeit, valamint a vezető és a követő szál szintézise közötti különbséget!
6. Hasonlítsa össze a BER, NER és MMR hibajavító rendszereket a javított léziótípus, a kulcsenzimek és az örökletes hiány okozta betegség szempontjából!
7. Hogyan javítja a sejt a DNS kétszálú töréseit? Melyik útvonalat bénítja meg a BRCA1/2 mutációja, és miért fontos a szülésznő számára a Lynch-szindróma és a BRCA-hordozás ismerete?

8. Mit állít a centrális dogma, és miért nem mond ellent neki a reverz transzkripció? Milyen megfigyelések támasztják alá az RNS-világ hipotézisét?

9. Ismertesse a transzkripció lépéseit és a pre-mRNS érésének három fő lépését! Mi az alternatív splicing jelentősége, és milyen betegségek hátterében állhat splicing-zavar?

10. Sorolja fel a genetikai kód fő tulajdonságait és a transzláció három szakaszát! Miért hatnak egyes antibiotikumok szelektíven a bakteriális riboszómára, és miért igényelnek óvatosságot az aminoglikozidok várandósságban?

2 A fehérjék útja: szintézistől a célállomásig

Szignálpeptid és SRP – durvafelszínű ER – N-glikozilálás és fehérjehajtogatás – ERAD és UPR – Golgi-apparátus – glikánfeldolgozás és proteolitikus aktiválás – TGN-szortírozás – konstitutív és regulált szekréció – membránfehérjék – lizoszomális célzás – citoszolikus fehérjék

A transzláció befejezésével a riboszómáról leváló polipeptidlánc még korántsem kész fehérje: számos poszttranszlációs módosítási és irányítási lépés szükséges ahhoz, hogy a megfelelő sejtkompartmentbe kerüljön, ott aktív konformációt vegyen fel, és biológiai feladatát elláthassa. Ez a szállítási és érési folyamat rendkívül pontosan szabályozott, és hibája súlyos következményekkel jár – a lizoszomális tárolóbetegségektől a preeklampsia kórélettanáig. A szülésznői szemlélet számára különösen releváns, hogy a placenta szekretoros fehérjéi (hCG, PAPP-A, PlGF, sFlt-1) éppen ezeken az útvonalon jutnak az anyai véráramba, és meghatározásuk az első trimeszteri szűrés, illetve a preeklampsia-előrejelzés alapja.

Ez a fejezet a fehérjék útját négy szakaszban tárgyalja: a riboszóma helyének meghatározása → a durvafelszínű endoplazmatikus retikulum (dER) minőség-ellenőrző állomása → a Golgi-apparátus módosítási és szortírozási funkciói → a négy lehetséges végállomás. Az anyag szervesen épül a 1. fejezet transzlációs részére, és előkészíti a szervfejlődési fejezetekben tárgyalt placentáris és endokrin fehérjeszekréció megértését.

2.1 A riboszóma helye – szignálpeptid és SRP

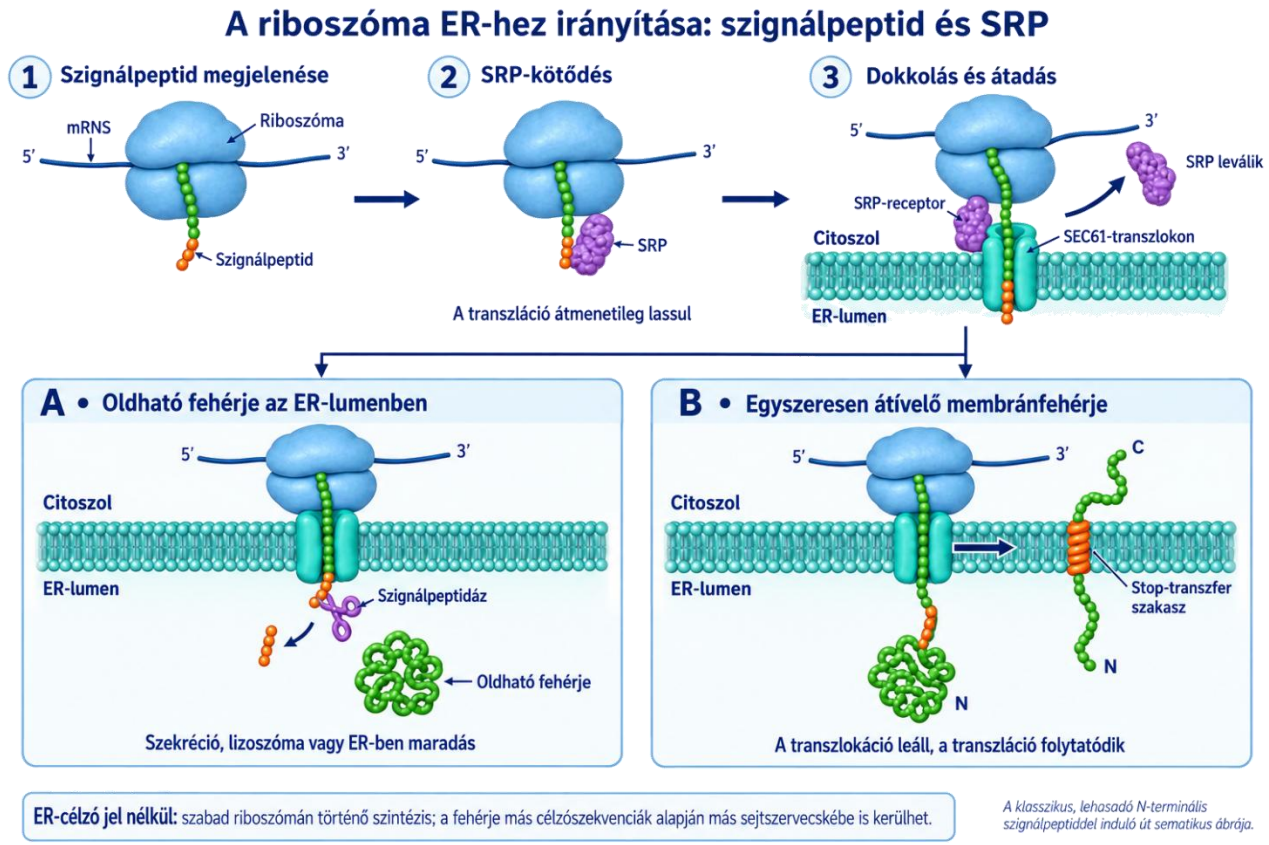
A transzláció megkezdésekor az első néhány szintetizált aminosav sorrendje eldönti a fehérje végső sorsát. Ha a növekvő lánc N-terminálisán kb. 15–30 aminosavas, nagyrészt hidrofób aminosavakból álló szignálszekvencia (szignálpeptid) jelenik meg, a fehérje a szekretoros útvonalra lép. Ha szignálpeptid nincs, a riboszóma a citoplazmában szabad marad, és a fehérje ott is fejeződik be.

2.1.1 A szignálfelismerő részecske (SRP) – a kapuőr

A szignálpeptid megjelenésekor a szignálfelismerő részecske (Signal Recognition Particle, SRP) – egy ribonukleoprotein komplex, amely egy 7S RNS-molekulát és hat fehérjét tartalmaz – azonnal elkapja a növekvő polipeptidláncot. Az SRP kötődése átmenetileg lelassítja a transzlációt, majd a riboszóma–SRP–mRNS komplexet a durvafelszínű endoplazmatikus retikulum (dER) membránjára navigálja, ahol az SRP-receptor fogadja. A riboszóma dokkolása után az SRP leválik, a transzláció folytatódik, és az újonnan szintetizált polipeptidlánc ko-transzlációsan a dER-lumenbe transzlokálódik a SEC61-komplex (transzlokon-csatorna) segítségével – mintha egy alagúton futna át.

A két lehetséges végeredmény: (1) ha a szignálpeptid mögött nincs stop-transzfer szekvencia, a teljes fehérje az ER-lumenbe kerül (szekretált vagy lizoszomális fehérje); (2) ha stop-transzfer transzmembrán-domén is jelen van, a lánc egy részlete a membrán kettős lipidrétegébe ágyazódik, és integrális membránfehérje lesz.

Összefoglalás – mi dönti el a riboszóma helyét? Nincs szignálpeptid → szabad riboszóma → fehérje a citoplazmában marad Van szignálpeptid → SRP elkapja → dER-membránon dokkolás → SEC61-transzlokon → ER-lumen vagy membrán



2.1. ábra: A riboszóma ER-hez irányítása szignálpeptid és SRP segítségével. Az SRP felismeri a növekvő polipeptid ER-szignálpeptidjét, majd az SRP-receptor közreműködésével a riboszóma a SEC61-transzlokonhoz kapcsolódik. A transzláció folytatásával a lánc az ER lumenébe jut. ***A:*** *Az oldható fehérje transzlokálódik, szignálpeptidjét a szignálpeptidáz lehasítja.* ***B:*** *A stop-transzfer szakasz oldalirányban a lipidrétegbe kerül, és membránhoz rögzíti a fehérjét. A bemutatott egyszeresen átívelő fehérje N-terminálisa luminalis, C-terminálisa citoszolikus. A séma a klasszikus, lehasadó N-terminális szignálpeptiddel induló útvonalat szemlélteti.*

2.2 A durvafelszínű ER – a fehérjék minőség-ellenőrzése

A dER-lumenbe jutó polipeptidlánc nem egyszerűen „megérkezik" és továbblép: az endoplazmatikus retikulum egy rendkívül szigorú minőség-ellenőrző állomás, ahol a fehérje csak akkor hagyhatja el a kompartmentet, ha megfelelően hajtogatódott és módosult. Az ER-ben négy párhuzamos folyamat zajlik.

2.2.1 A dER-ben zajló folyamatok

2.2.1.1 Szignálpeptid-hasítás

Amint a polipeptid N-terminálisa az ER-lumenbe ér, a szignálpeptidáz enzimkomplex azonnal levágja a szignálpeptidet. Az így kialakult N-terminális lesz a fehérje végleges N-vége – ez az oka annak, hogy a sejten kívüli fehérjéknek nincs szignálpeptidjük, noha a génből kódolva van.

2.2.1.2 N-glikozilálás – kotranszlációs cukorfa-hozzáadás

Az N-glikozilálás az ER legsajátosabb módosítása. Az oligoszacharidil-transzferáz (OST) enzimkomplex egy előre összeállított, 14 egységből álló cukorfa-előanyagot ($Glc_3Man_9GlcNAc_2$) ad hozzá az Asn-X-Ser/Thr konszenzus-szekvenciában lévő aszparagin oldalláncához, közvetlenül a transzlokon közelében, még a fehérje teljes szintézise előtt. A dolichol-pirofoszfátról átkerülő cukorfa három glükóz-egysége kulcsfontosságú: ezek a glükózok a lektinchaperonok (calnexin, calreticulin) ismerőjelei, amelyek a cukorfa révén fogják meg és tartják vissza a még nem megfelelően hajtogatott fehérjét.

2.2.1.3 Diszulfidhíd-képzés

Az ER lumenének redoxi-potenciálja oxidálóbb a citoplazmáénál (az ER-ben glutátion főként oxidált, GSSG formában van jelen). Ez az oxidáló mikrokörnyezet teszi lehetővé a fehérjék cisztein oldalláncai közötti kovalens diszulfidhidak (S–S-kötések) kialakulását, amelyeket a PDI (protein-disulfide isomerase) enzim alakít ki és rendez át a termodinamikailag legstabilabb konfigurációig. A diszulfidhidak a harmadlagos szerkezet legfontosabb kovalens stabilizáló elemei az ER-ből kilépő szekretált és membránfehérjékben; a citoplazma fehérjéinek diszulfidhídjai emiatt nincsenek.

2.2.1.4 Chaperonos hajtogatás

Az ER saját chaperon-készlete gondoskodik arról, hogy a polipeptid a termodinamikailag optimális háromdimenziós konformációt vegye fel, és ne aggregálódjon. A BiP/GRP78 (Hsp70-szerű chaperone) az aggregáció ellen véd és energiafelhasználással (ATP-hidrolízissel) oldja és kinyújtja a nem megfelelő szerkezeteket; a GRP94 (Hsp90-szerű) a végső konformáció finomhangolásában vesz részt. A calnexin (membránkötött) és a calreticulin (luminális, oldható) a fent említett N-glikán glükózegységeit felismerni képes lektinchaperonok, amelyek addig tartják visszsza a fehérjét az ER-ben, amíg a hajtogatás be nem fejeződik.

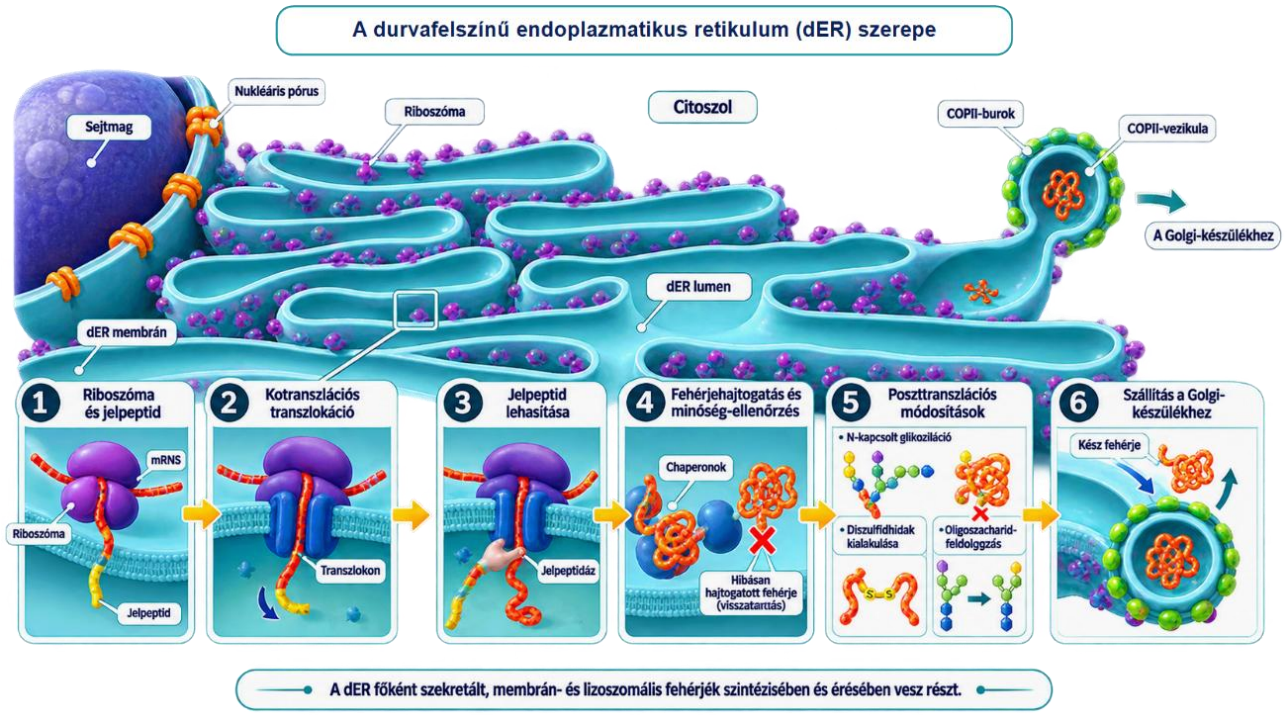
2.2.2 ER-minőség-ellenőrzés: ERAD és UPR

2.2.2.1 ER-asszociált degradáció (ERAD)

Ha egy fehérje a chaperon-ciklusok ellenére sem hajt megfelelően, az ER-minőség-ellenőrző rendszer (ERQC) az ER-asszociált degradáció (ERAD) útjára tereli. A rosszul hajtogatott fehérjéket retrotranszlokálják a dER-membránon keresztül vissza a citoplazmába, ahol ubiquitin-ligázok ubiquitinlánccal jelölik meg őket, majd a 26S proteaszóma lebontja. Az ERAD egyfajta „minőségi visszahívás" – megakadályozza, hogy káros, aggregáló hajlamú fehérjék jussanak a Golgiba és onnan a sejtfelszínre.

2.2.2.2 Kitekert fehérje válasz (UPR – Unfolded Protein Response)

Ha az ER-lumenben felhalmozódik a rosszul hajtogatott fehérje – például hipoxia, energiahiány, tápanyagmegvonás vagy kemikáliák hatására –, az ER-stressz-érzékelők (IRE1, PERK, ATF6) aktiválódnak. Ezek a transzmembrán szenzorfehérjék különböző jelátviteli ágakon keresztül transzkripciós választ váltanak ki: fokozzák a chaperonok (BiP, PDI, GRP94) kifejeződését, lassítják az általános fehérjeszintézist (csökkentve az ER terhelését), és fokozzák az ERAD-kapacitást. Ha az ER-stressz nem szűnik meg és a fehérjeterhelés elviselhetetlenné válik, az UPR pro-apoptotikus programot aktivál (CHOP transzkripciós faktoron keresztül).



2.2. ábra: A durvafelszínű endoplazmatikus retikulum (dER) és szerepe a fehérjeszintézisben és poszttranszlációs módosításban. A szignálpeptidet hordozó fehérjék a dER lumenébe jutnak, ahol lehasad a szignálpeptid, kialakulnak a diszulfidhidak, és megtörténik az N-glikoziláció.

Szülészeti vonatkozás – ER-stressz és preeklampsia: *A preeklampsia kórélettanában kulcsszerepet játszik az ER-stressz. A hipoxiás placentaszövetben a syncytiotrophoblast-sejtek UPR-aktivációja gyulladásos citokinek (TNF-α, IL-6) felszabadulásához vezet, amelyek az anyai endothelt károsítják és a szisztémás tünetek (hypertonia, proteinuria) kialakulásában szerepet játszanak. Az sFlt-1 (a PlGF antagonistája) szintje szintén emelkedik UPR-aktiváció hatására, tovább rontva a placentáris perfúziót. Ezért az ER-stressz biomarkerei (pl. GRP78 a vérben) a preeklampsia korai előrejelzőjeként kutatás tárgyát képezik.*

2.3 A Golgi-apparátus – módosítás, szortírozás, csomagolás

Az ER-minőség-ellenőrzésen átment fehérjék COPII-burkos vesiculákba csomagolódnak és a Golgi-apparátusba szállítódnak. A Golgi egy cisternáris vezikuláris rendszer, amelynek funkcionálisan elkülönülő szakaszain a fehérjék sorozatos módosításokon esnek át, majd a trans-Golgi hálózatból (TGN) a végső célállomásra irányítódnak.

2.3.1 A Golgi-apparátus szakaszai és az N-glikán-feldolgozás

A Golgi-apparátus cis-tól trans-irányban polarizált. Az ER-ből COPII-vesiculákon érkező fehérjék a cisz-oldalon lépnek be, a transz-oldalon hagyják el a Golgit – miközben minden egyes ciszternán áthaladva más-más enzimek módosítják őket.

CISZ-GOLGI (BEMENETI OLDAL)	Fogadja az ER-ből érkező COPII-vesiculákat. Az N-glikánok feldolgozása megkezdődik: az α-mannozidázok a 14 egységes cukorfa mannóz-egységeit trimmelik, a magas-mannóztartalmú előanyagból hibrid típusú N-glikán lesz. A lizoszomális enzimek mannóz-6-foszfát (M6P) jelölése is itt kezdődik.
MEDIÁLIS GOLGI	N-acetil-glükózamin (GlcNAc) és fukóz hozzáadása, további mannóztrimmelés. Komplex típusú N-glikánok kialakulása. A végleges N-glikánszerkezet befolyásolja a fehérje oldékonyságát, felezési idejét és receptorkötő sajátságait.
TRANSZ-GOLGI (KIMENETI OLDAL)	Galaktóz és szialinsav (neuraminssav) hozzáadása. O-glikozilálás: GalNAc kerül a Ser/Thr oldalláncokra (mucin-típus). Szulfatálás, proteolitikus aktiválás (proproteinek hasítása furin-típusú konvertázok által). Fehérjeszortírozás és csomagolás különböző vesiculatípusokba.
TRANS-GOLGI HÁLÓZAT (TGN)	A fehérjék végső szétválasztási pontja. Különböző szortírozási jelek (szignálpeptidek, transzmembrán-domének, citoplazmás farok-motívumok) alapján a fehérjék három útvonal egyikére terelődnek (ld. 2/4. fejezet).

2.3.2 A Golgi legfontosabb módosítási folyamatai

2.3.2.1 N-glikán-feldolgozás

Az ER-ben kapott magas mannóztartalmú cukorfa (9 mannóz) a Golgi-cisternákon haladva egyre komplexebb struktúrává alakul: mannózegységek hasítódnak le, majd GlcNAc, fukóz, galaktóz és szialinsav egységek kerülnek rá. A végső, komplex típusú N-glikán oldékonyságot biztosít, megvéd a proteolítikus lebontástól, és receptormolekula-felismerési jelként funkcionál (ABO-vércsoportot is glikánok határozzák meg a vörösvértest-felszínen).

2.3.2.2 O-glikozilálás

Az O-glikozilálás a transz-Golgi jellegzetes módosítása: GalNAc (N-acetil-galaktozamin) vagy más cukrok kapcsolódnak a fehérje szerin (Ser) vagy treonin (Thr) oldalláncaihoz. A mucin-típusú O-glikozilálás a nyálkahártyavédő mucinok (MUC5B, MUC5AC a légutakban; MUC16 a petefészeken) és az extracellulárismátrix proteoglikánok (heparán-szulfát, kondroitin-szulfát) kialakulásának alapja – ez utóbbiak a decidua és a placenta extracelluláris mátrixának kulcskomponensei.

2.3.2.3 Szulfatálás

Szulfotranszferázok SO_4^{2-} csoportokat adnak tirozin (Tyr) oldalláncokra vagy szénhidrát egységekre. A szulfatált heparán-szulfát a sejt-sejt és sejt-mátrix kölcsönhatások, köztük a trophoblast-invázió és az implantáció egyik fontos közvetítő molekulája. A P-szelektin liganduma (PSGL-1) szulfált tirozinokat tartalmaz – ezek nélkül a szelektin-közvetített fehérvérsejt-görgetés nem valósul meg.

2.3.2.4 Proteolitikus aktiválás

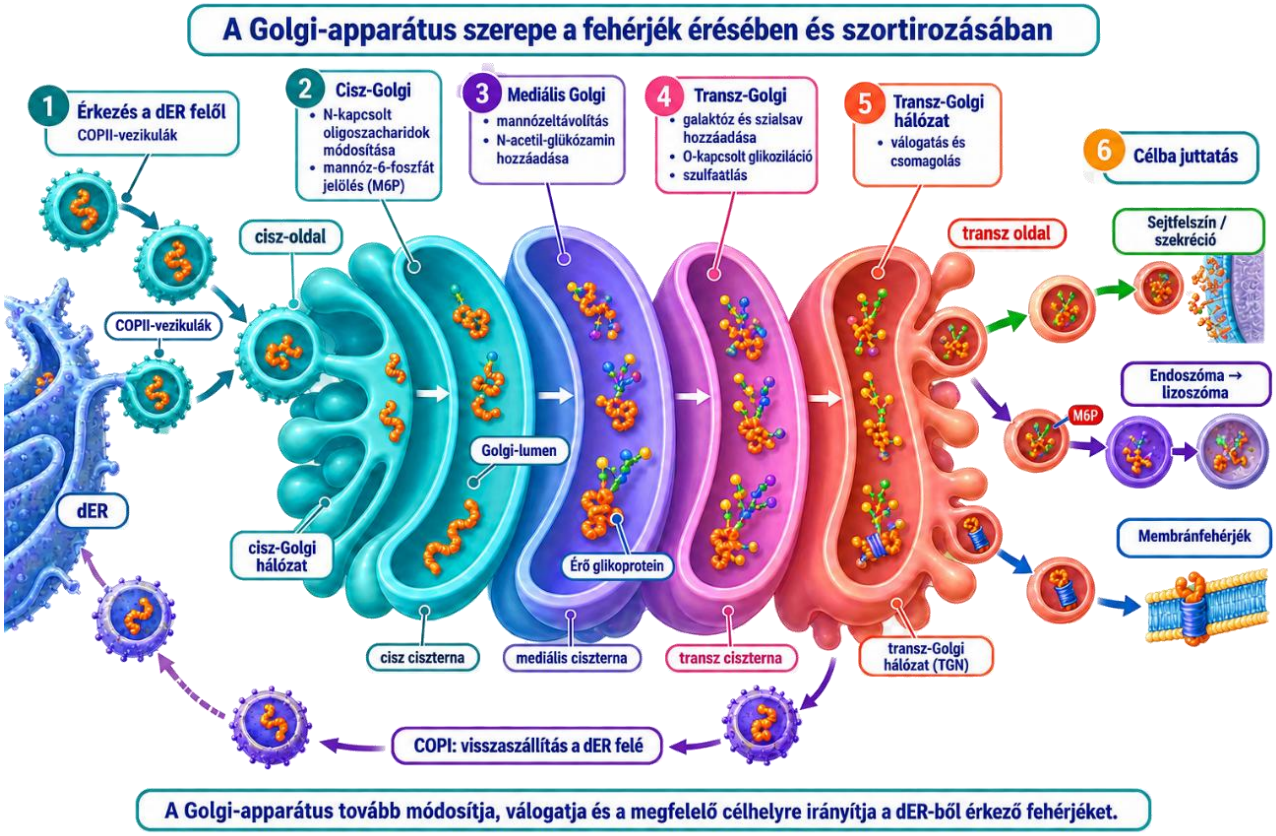
Számos fehérje inaktív előalak (propeptid, zymogen) formájában szintetizálódik, és csak proteolitikus hasítással válik aktívvá. A Golgi-specifikus furin és rokon proproteinkonvertázok hasítják az Arg-X-X-Arg konszenzus-szekvenciánál a proproteint: a proinzulin így hasad inzulinná és C-peptidre, a pro-opiomelanocortin (POMC) ACTH-vá, β-endorfinná és más peptidhormonokká, az aktív BNP (B-típusú natriuretikus peptid) inaktív proBNP-ből keletkezik.

2.3.2.5 GPI-horgonyzás

Egyes fehérjékre az ER-ben már GPI-horgony (glikozil-foszfatidil-inozitol) kerül, és a Golgi-érés után a plazmamembrán külső lipidszárában lévő lipid-raft mikrodoménekbe szervesülnek. Ide tartoznak a CD55 (decay-accelerating factor) és a CD59 (protectin) komplement-regulátor fehérjék. Ezek hiánya paroxizmális nokturnális hemoglobinuriához vezet – a GPI-szintézis szerzett mutációja miatt a vörösvérsejtek komplement-pusztítástól védetlenek lesznek.

Glikozilálás és klinikai diagnosztika: *A vércsoport-rendszerek (ABO, Lewis) a vörösvértest-felszíni glikánokon alapulnak, amelyeket Golgi-glikoziltranszferázok építenek fel. Ettől különbözik a nem enzimatikus glikáció: a HbA1c a hemoglobin és a vércukor spontán reakciójának terméke (a Golgitól független), és az előző 2–3 hónap átlagos vércukorszintjét tükrözi. A várandósági diabetes szűrése viszont terheléses vércukorvizsgálattal (OGTT) történik.*

A CDG-szindróma (congenital disorder of glycosylation) a glikozilációs enzimek örökletes hibája: fejlődési visszamaradással és coagulopathiával jár, kimutatását a transzferrin izoelektromos fókuszálása segíti.



2.3. ábra: A Golgi apparátus szerepe a peptidek poszttranszlációs módosításában, specifikus működése a fehérjefunkció érvényesülésében. A cisz-oldalon belépő fehérjék a ciszternákon áthaladva glikozilálódnak, majd a transz-Golgi-hálózatban (TGN) rendeltetési helyük szerint szortírozódnak.

2.4 Célzott szállítás – a négy útvonal

A trans-Golgi hálózatból (TGN) kilépő fehérjék négy fő útvonal valamelyikére kerülnek. A döntést a fehérje aminosav-szekvenciájába kódolt szortírozási jelek hozzák meg: ezek lehetnek szignálpeptidek, transzmembrán-domének, citoplazmás farokon lévő szortírozó motívumok, vagy – a negyedik útvonalnál – a szignálpeptid hiánya.

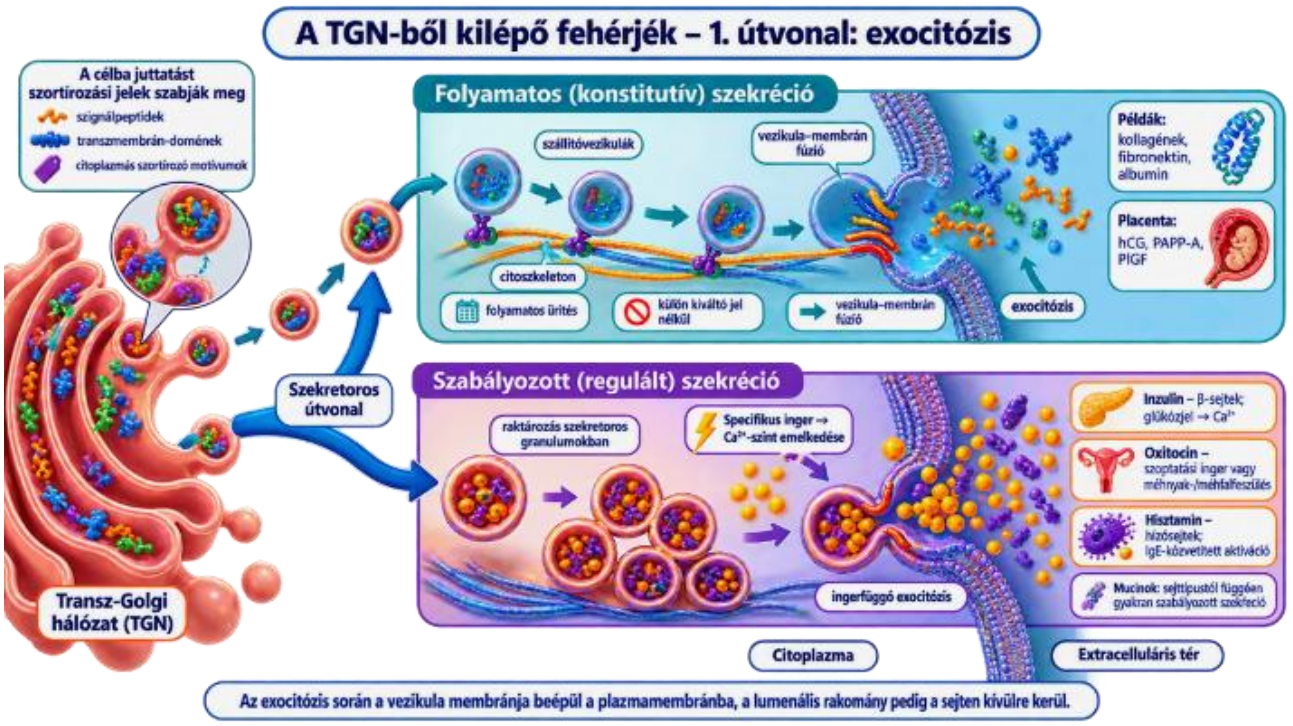
2.4.1 1. útvonal – Exocitózis (szekréció)

A szekretált fehérjék szekretoros vesiculákba csomagolódnak, amelyek a sejtmembránhoz vándorolnak, azzal fúzionálnak (exocitózis), és a fehérje az extracelluláris térbe kerül. Az exocitózisnak két formája létezik.

Folyamatos (konstitutív) szekréció: Folyamatosan zajlik, specifikus szignál nélkül. Az extracelluláris mátrix fehérjéit (kollagén, fibronektin, laminin), a plazmafehérjéket (albumin, fibrinogén, koaguláló faktorok) és a mucint konstitutívan szekretálják a hepatociták, endotheliális sejtek és nyálkahártya-hámsejtek. A syncytiotrophoblast szintén konstitutív szekrécióval bocsátja az anyai véráramba a prenatális biomarkereket: hCG-t, PAPP-A-t (pregnancy-associated plasma protein A), PlGF-et (placental growth factor) és sFlt-1-et (soluble fms-like tyrosine kinase-1). Ezek az első trimeszteri kombinált szűrés, illetve a preeklampsia-előrejelzés alapkövei.

Szabályozott (regulált) szekréció: A fehérje szekretoros granulumokban raktározódik, és csak specifikus inger – tipikusan Ca^{2+}-szint-emelkedés vagy hormon hatása – váltja ki az exocitózist. Ez a rendszer teszi lehetővé a gyors, precíz választ. Legismertebb példák: inzulin (hasnyálmirigy-β-sejtek, Ca^{2+}/glükóz-jel); oxitocin (neurohipofízis, méhfalfeszülés és szoptatás idején; a Golgi-érési és szortírozási lépések nélkül a pro-oxitocin nem hasad aktív neuropeptiddé); hisztamin (hízósejtek, IgE-közvetített aktiváció); adrenalin (mellékvese-velő, stressz).

> ***Oxitocin és szülészet:*** *Az oxitocin a hypothalamus neuroszekréciós idegsejtjeiben szintetizálódik prepro-oxitocin formájában. A szignálpeptid az endoplazmatikus retikulumban hasítódik le, majd a granulumokban a konvertázok választják le a neurophysin I hordozófehérjét – csak ezután lesz biológiailag aktív nonapeptid, amely az axonokon át a neurohypophysisbe jut, és onnan ürül. A szülés alatti oxitocin-csúcs a regulált szekréció iskolapéldája. Exogén oxitocin (Syntocinon®) alkalmazásakor a farmakológiai hatás ugyanazon a receptoron érvényesül, amelyhez az endogén oxitocin is kötődik.*



2.4. ábra: Az exocitózisra kerülő peptidek TGN-ből kilépést követő útja. A szekréciós vezikulák a sejtmembránnal fúzionálva ürítik tartalmukat. A konstitutív szekréció folyamatos, a regulált szekréció csak jelre, például a kalciumszint emelkedésére következik be.

2.4.2 2. útvonal – Sejtmembrán-beépülés (integrális membránfehérjék)

A transzmembrán-domén(ek)kel rendelkező fehérjék a szekretoros útvonal membránjain keresztülhaladva végül a plazmamembránba épülnek be. A fehérje irányultságát (melyik doménje néz a sejtből kifelé, melyik a citoplazma felé) a szintézis közben rögzül, és a Golgi-szállítás során nem változik meg.

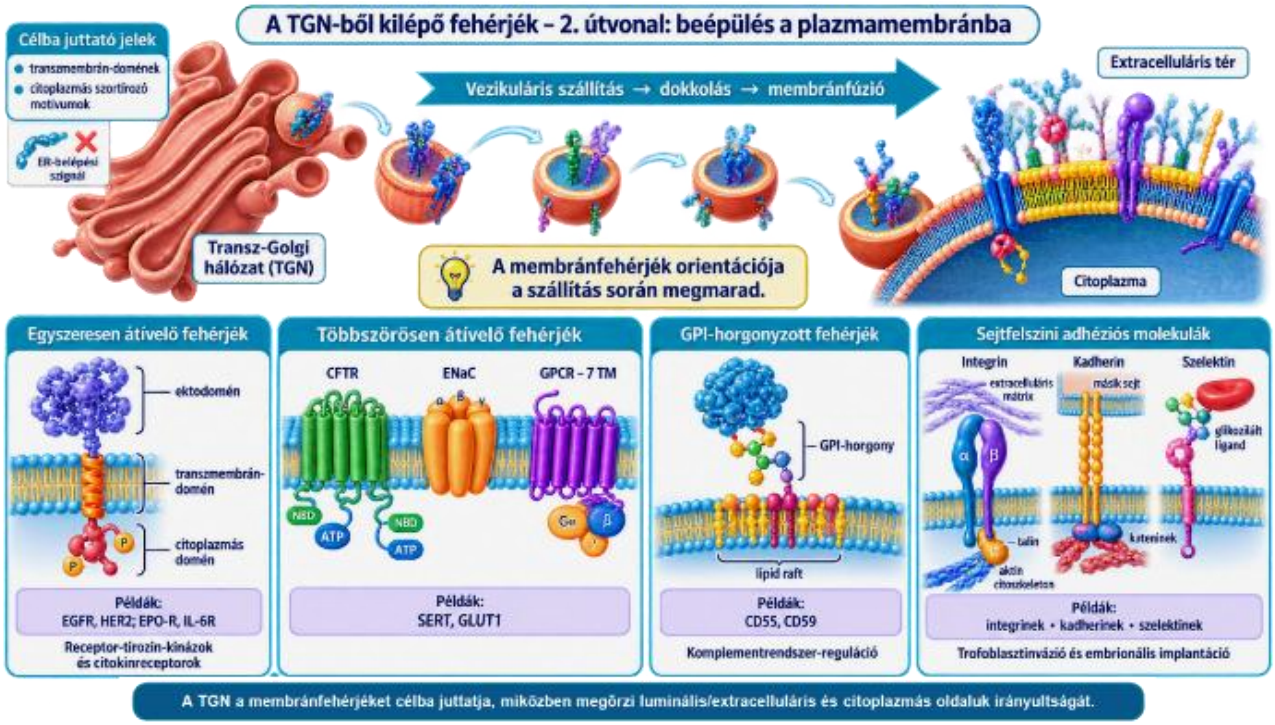
Egyszeri transzmembrán-átívelő fehérjék: Egy hidrofób hélix halad át a membránon; az ektodomén az extracelluláris térbe néz, a citoplazmai farok belülre. Ide tartoznak a receptor-tirozin-kinázok (EGFR, HER2/neu – daganatos célpontok), a citokin-receptorok (EPO-R, IL-6R) és számos más sejtfelszíni receptor.

Többszörös transzmembrán-átívelő fehérjék: Több hidrofób hélix alkotja a membráncsatorna falát. Legismertebb példák: CFTR (cisztás fibrozis transzmembrán-konduktancia regulátor – 12 TM-domén, klorid-csatorna; mutációja cisztás fibrozist okoz); ENaC (epithelialis Na^+-csatorna, az aldoszteron-hatás közvetítője); GLUT1 (glükóz-transzporter, a vér-agy gát és az erythrocyta glükóz-felvételének kulcsa); GPCR-ok (7 transzmembrán-doménű G-fehérje-kapcsolt receptorok – pl. ß$_2$-adrenerg receptor, oxitocin-receptor).

GPI-horgonyzott fehérjék: A lipid-raft mikrodoménekbe rendeződnek (ld. 2.3.2.5); CD55 és CD59 a komplementrendszer sejtfelszíni regulátorai.

Sejtfelszíni adhéziós molekulák: Az integrinek (α/β-heterodimerek), kadherinek és szelektinek mind membránfehérjék. Az integrinek a trophoblast-invázió és az implantáció során az endometriális extracelluláris mátrixhoz való kötődés kulcsmolekulái (αvβ3 integrin – a legjobban tanulmányozott implantációs integrin); a kadherinek az embrionális hámsejtek közötti kohézióban és a blasztociszta kompakciójában vesznek részt.

Membránfehérjék és klinikai farmakológia: *Az EGFR-t és a HER2-t célzó antitestterápiák (cetuximab, trastuzumab/Herceptin) a membránfehérje extracelluláris ektodoménjét blokkolják. Trastuzumab alkalmazásakor várandósság kizárandó: a HER2-célzott kezelés a placenta HER2-expressziójú trophoblast-sejtjeit is érinti, oligohydramniont és magzati vesekárosodást okozhat. Az oxitocin-receptor is egy GPCR (7 TM-domén); Gq-fehérjén keresztül IP_3-on aktivál intracitoszolikus Ca^{2+}-felszabadulást, ami a myometrium összehúzódásának molekuláris alapja.*



2.5. ábra: A membránfehérjék elhelyezése a sejtmembránban. A transzmembrán fehérjék már a szintézis során beépülnek a dER membránjába. Orientációjuk a vezikuláris transzport során megmarad, így a lumen felé néző szakaszuk a sejtfelszínen extracellulárisan helyezkedik el.

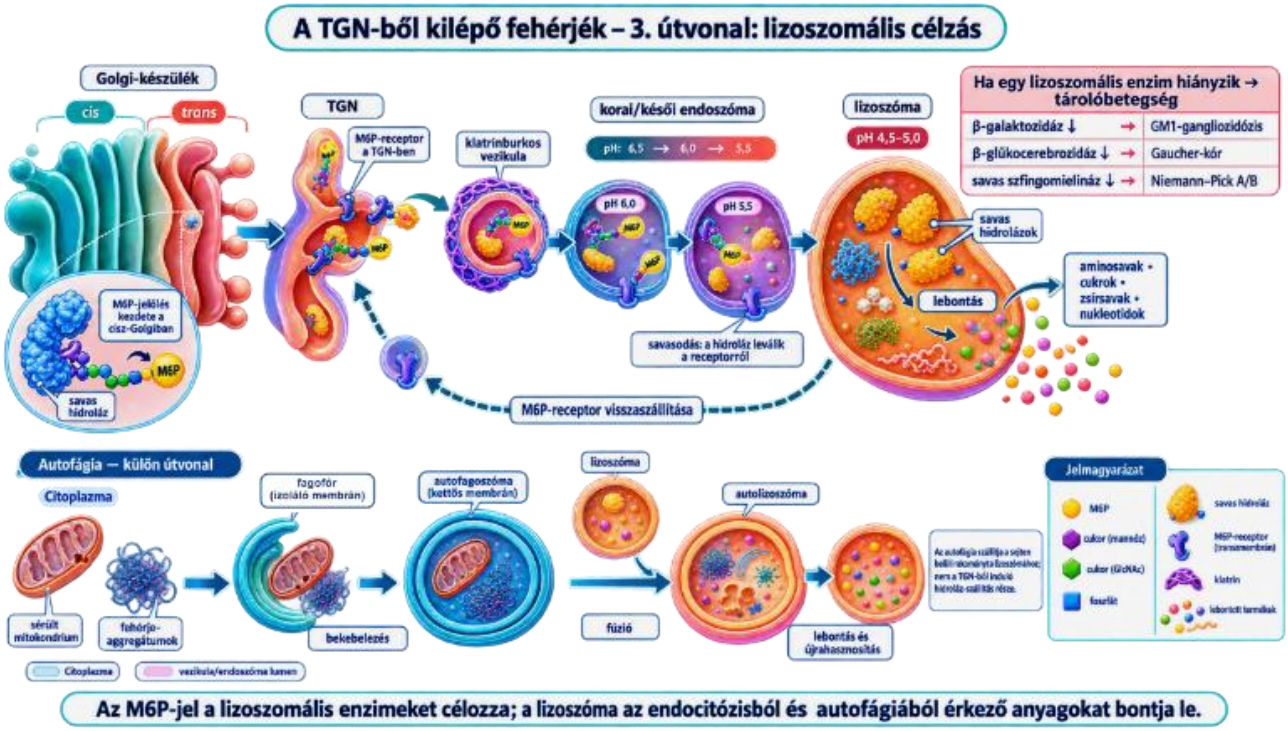
2.4.3 3. útvonal – Lizoszomális célzás

A savas pH-jú (4,5–5,0) lizoszóma a sejt intracelluláris lebontó organelluma. A lizoszomálisan szánt enzimeket (savas hidrolázok) a TGN-ben egy speciális jelcimke, a mannóz-6-foszfát (M6P) különbözteti meg a szekretált fehérjéktől: az N-glikán terminális mannóz-egységéhez foszfátcsoport kerül (GlcNAc-foszfotranszferáz katalizálja). Az M6P-receptorok (MPR) klatrin-burkos vesiculákba csomagolják az így jelölt fehérjéket, és az endoszomális-lizoszomális útvonalon szállítják el a lizoszómába. Az endoszóma savasodásával (pH 6,0 → 5,5 → 4,5) a hidrolázok leválnak az MPR-ről, a receptor visszaszállítódik a TGN-be (újrahasznosítás), a lizoszóma pedig teljes aktivitású hidrolázokat kap.

Lizoszomális funkciók: A savas hidrolázok (proteázok, lipázok, glikozidázok, nukleázok, foszfatázok) lebontják a fagocitált anyagokat, az endocitált receptor-ligand komplexeket és az autofágiából érkező emésztett citoplazma-részeket. Az autofágia során a sejt egy kettős membránú autofagoszómával körbezárja a sérült organellumokat (pl. mitokondrium) vagy aggregált fehérjéket, majd a lizoszómával fuzionálva lebontja és újrahasznosítja alkotóelemeiket.

I-sejt-betegség (Mucolipidosis II) – az M6P-jelölés zavara: *A GlcNAc-foszfotranszferáz örökletes hibája esetén a lizoszomális enzimek nem kapják meg az M6P-jelölést. Enélkül az MPR nem ismeri fel őket, és a hidrolázok a konstitutív szekretoros útvonalra kerülnek – a sejtből kiválasztódnak ahelyett, hogy a lizoszómába jutnának. A lizoszóma üres enzimekkel, de felhalmozódó szubsztrátokkal telik meg: sorvadás, csontdeformitás, idegrendszeri tünetek alakulnak ki. Prenatálisan diagnosztizálható. Az I-sejt-betegség szemléletes bizonyítéka annak, hogy az M6P-jel az egyetlen dolog, ami a lizoszomális enzimet megkülönbözteti a szekretált fehérjétől.*

Lizoszomális tárolóbetegségek és enzimpótló terápia: A lizoszomális tárolóbetegségek (LSD) egyetlen lizoszomális savas hidroláz hiányának következményei: a szubsztrát felhalmozódik a lizoszómákban, szöveti diszfunkciót okozva. Gaucher-kórban a β-glukocerebrozidáz hiánya glükocerebrozid lerakódáshoz vezet (máj, lép, csontvelő, agy); Fabry-betegségben az α-galaktozidáz-A hiánya globotriaozilceramid lerakódáshoz; Pompe-kórban (glikogéntárolási betegség II) a savas α-glükozidáz hiánya glikogén felhalmozódáshoz. Az enzimpótló terápia (ERT) rekombináns, megfelelően glikozilált – és M6P-jelölt – enzimet juttat a szervezetbe, amelyet az M6P-receptorok felveszik és a lizoszómába irányítanak. Fontos: a terápiás enzimnek M6P-glikánja nélkül nem volna hatása. A nők hordozó-státuszának szűrése szülészeti anamnézisfelvétel részét képezheti, különösen Fabry-betegség esetén, ahol az X-hez kötött öröklődés miatt nők is tünetes betegek lehetnek.



2.6. ábra: A lizoszómális enzimek biztonságos tárolása, poszttranszlációs fejlődése. Az M6P jel szerepe.

2.4.4 4. útvonal – Citoplazmatikus maradás (szabad riboszóma)

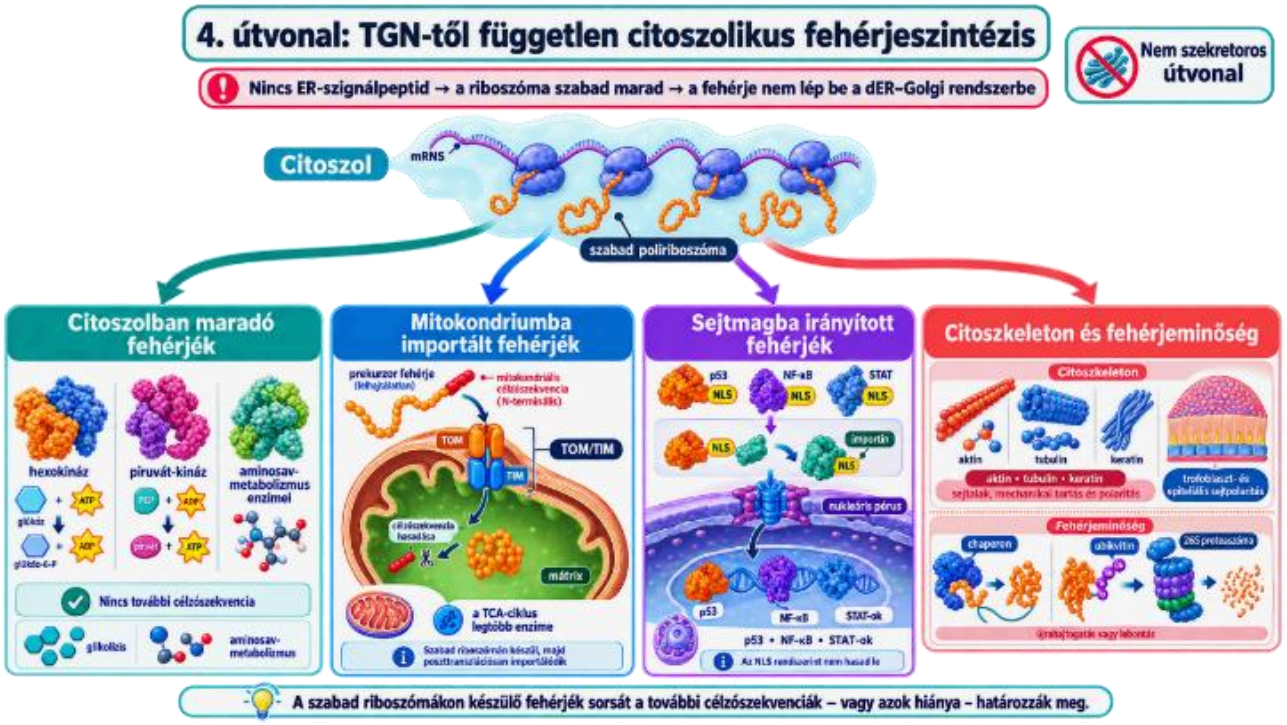
A negyedik „útvonal" valójában az alapállapot: azok a fehérjék, amelyek nem rendelkeznek ER-szignálpeptiddel, szabad poliriboszómákon szintetizálódnak és a citoplazmában maradnak. Ezek a fehérjék soha nem lépnek be a dER–Golgi-rendszerbe, ezért N-glikozilálásuk, diszulfidhídjaik és lizoszomális célzásuk sincs. Négy nagy funkcionális csoportjuk különíthető el.

Citoszolikus enzimek: A metabolizmus kulcsfehérjéi – a glikolízis összes enzime (hexokináz, piruvát-kináz stb.), az aminosav-metabolizmus enzimei és a citoplazmában szintetizálódó, majd mitokondriumba importált TCA-ciklus enzimek. Ez utóbbiak egy N-terminális mitokondriumba célzó szekvenciát (mitokondriális transzitzións szignált) tartalmaznak, amelyet az TOM/TIM transzlokon-rendszer ismer fel.

Citoszkeletális fehérjék: Aktin (a citoszkeleton dinamikus F-aktin-hálózata), tubulin (mikrotubulus-rendszer, mitotikus orsó), keratin (intermedier filamentumok a hámsejtekben). A trophoblast-sejtek aktincsontváza nélkülözhetetlen az inváziához és a syncytiotrophoblast-fúzióhoz; az epiteliális sejtek keratinfilamentumai a sejt polaritásának és mechanikai stabilitásának alapjai.

Transzkripciós faktorok és jelátviteli fehérjék: p53 (tumorszupresszor), NF-κB, STAT-ok, β-catenin – ezek a citoszolban szintetizálódnak, majd nukleáris lokalizációs szignál (NLS) segítségével, importin-α/β közvetítésével aktívan transzportálódnak a sejtmagba a nukleáris pórusokon keresztül. Az NLS nem hasítódik le – eltérően a szignálpeptidtől.

Chaperonok és ubiquitin-proteaszóma komponensek: Hsp70, Hsp90, ubiquitin-konjugáló enzimek, a 26S proteaszóma alegységei – a citoplazma fehérjeminőség-ellenőrzésének és proteolízisének rendszerei. A proteaszóma-gátlók (bortezomib) daganatellenes gyógyszerek, éppen azt aknázva ki, hogy a ráksejteknek különösen nagy fehérjeforgalmuk van, és proteaszóma-gátlásra apoptózissal reagálnak.



2.7. ábra: A citoplazmatikus peptidek képződése, szignálpeptid hiányában szabad riboszómán. Ezek a fehérjék a citoszolban maradnak, vagy célzó szekvenciáik révén a sejtmagba, a mitokondriumba, illetve a peroxiszómába jutnak.

2.5 A fejezet összefoglalása

A fehérje sorsát az N-terminális szignálpeptid dönti el. Ennek hiányában a fehérje szabad riboszómán készül el és a citoplazmában marad, ahonnan külön célzószekvenciával juthat a sejtmagba vagy a mitokondriumba. Ha van szignálpeptid, az SRP a riboszómát a dER membránjához irányítja, és a lánc a SEC61-transzlokonon át a lumenbe vagy a membránba kerül. A dER-ben szignálpeptid-hasítás, N-glikozilálás, diszulfidhíd-képzés és chaperonos hajtogatás zajlik. A hibásan hajtogatott fehérjéket az ERAD bontja le; felhalmozódásuk ER-stresszt és UPR-t vált ki, amely tartós fennállás esetén apoptózishoz vezet.

A Golgi-apparátus cisz–transz irányban dolgozza fel a fehérjéket: az N-glikán komplex típusúvá alakul, emellett O-glikozilálás, szulfatálás és proteolitikus aktiválás zajlik. A transz-Golgi hálózat szortírozási jelek alapján osztja szét a fehérjéket a konstitutív vagy regulált szekréció, a plazmamembrán és a lizoszóma felé. A lizoszomális enzimeket a mannóz-6-foszfát-jel és receptora irányítja; e jelölés hiánya I-sejt-betegséget okoz, és ugyanez a jel teszi lehetővé az enzimpótló terápiát a lizoszomális tárolóbetegségekben.

Szülészeti szempontból a fejezet négy ponton kapcsolódik a gyakorlathoz. A syncytiotrophoblast konstitutív szekrécióval juttatja az anyai vérbe a hCG-t, a PAPP-A-t, a PlGF-et és az sFlt-1-et, amelyek a kombinált szűrés és a preeklampsia-kockázatbecslés alapjai. Az oxitocin regulált szekrécióval ürül, receptora pedig G-fehérje-kapcsolt membránfehérje a myometriumban. Az integrinek és a kadherinek a beágyazódás és a korai embrió sejtkapcsolatainak kulcsmolekulái. Végül a hipoxiás placenta ER-stressze és UPR-aktivációja a preeklampsia kórélettanának egyik eleme.

2.5.1 Kulcsfogalmak

Szignálpeptid (szignálszekvencia) – SRP (szignálfelismerő részecske) – SEC61-transzlokon – Stop-transzfer szekvencia – Szignálpeptidáz – N-glikozilálás / OST-komplex – Dolichol-pirofoszfát – Diszulfidhíd / PDI – Chaperon / BiP/GRP78 / GRP94 – Calnexin / calreticulin – ERQC / ERAD – UPR (IRE1 / PERK / ATF6) – ER-stressz – COPII-vesicula – Cisz- / mediális / transz-Golgi / TGN – N-glikán-feldolgozás (mannóztrimmelés → komplex típus) – O-glikozilálás / mucin – Szulfatálás – Proteolitikus aktiválás / furin – GPI-horgony / lipid raft – Exocitózis – Konstitutív szekréció / hCG / PAPP-A / PlGF / sFlt-1 – Regulált szekréció / oxitocin / inzulin – Transzmembrán-domén / GPCR – Integrin / kadherin – Mannóz-6-foszfát (M6P) / MPR – Lizoszóma / savas hidrolázok – I-sejt-betegség (Mucolipidosis II) – Lizoszomális tárolóbetegség / ERT – Autofágia / autofagoszóma – NLS / importin – Mitokondriális célzószekvencia – Ubiquitin-proteaszóma rendszer – CDG-szindróma

2.5.2 Ellenőrző kérdések

1. Mi határozza meg, hogy egy fehérje szabad riboszómán vagy a dER membránján készül el? Írja le az SRP szerepét lépésről lépésre!
2. Milyen négy folyamat zajlik a dER lumenében? Mi a calnexin és a calreticulin szerepe, és miért nincsenek diszulfidhidak a citoplazma fehérjéiben?
3. Mi az ERAD, és miben különbözik az UPR-től? Melyek az ER-stressz érzékelői, milyen választ váltanak ki, és mi a tartós ER-stressz végső következménye?
4. Ismertesse az N-glikán útját a dolichol-pirofoszfáttól a komplex típusú glikánig! Melyik Golgi-ciszternában melyik módosítás zajlik?
5. Mit jelent az O-glikozilálás, a szulfatálás, a proteolitikus aktiválás és a GPI-horgonyzás? Mondjon egy-egy példát mindegyikre!
6. Mi a különbség a konstitutív és a regulált szekréció között? Soroljon fel három-három példát, és ismertesse az oxitocin érését és ürülését!
7. Mi a különbség az egyszeres és a többszörös transzmembrán-doménnel rendelkező fehérjék között? Adjon szülészetileg releváns példát, és ismertesse az integrinek és a kadherinek szerepét a beágyazódásban!
8. Hogyan kerül egy lizoszomális enzim a lizoszómába? Miért marad el ez I-sejt-betegségben, és miért kell M6P-jel az enzimpótló terápiában használt enzimre?
9. Milyen fehérjecsoportok készülnek szabad riboszómán? Hogyan jut egy transzkripciós faktor a sejtmagba, és miben különbözik az NLS a szignálpeptidtől?
10. Miért releváns az ER-stressz és az UPR a preeklampsia kórélettanában? Mely placentáris fehérjék mérésén alapul a preeklampsia előrejelzése?

3 Sejtosztódás, mutációk és fejlődési rendellenességek genetikai alapjai

Sejtciklus – mitózis – meiózis – nondiszjunkció – mutációtípusok – mendeli öröklődésmenetek – numerikus és strukturális kromoszóma-rendellenességek – teratogének – multifaktoriális öröklődés – epigenetika és genomikus imprinting

Az emberi fejlődés csodálatos pontossággal szervezett folyamat, amelynek hátterében a sejtek osztódása, genetikai információjuk hű másolása és a kromoszómák szabályos elosztása áll. Amikor ez a rend megbomlik – legyen szó a sejtosztódás hibáiról, az örökölt genetikai változásokról vagy külső ártalmas hatásokról –, fejlődési rendellenességek alakulhatnak ki, amelyek sokszor már a magzati életben, máskor csupán születés után válnak nyilvánvalóvá. Szülésznőként a várandósgondozás során nap mint nap szembesülünk e kérdések klinikai vetületeivel: a prenatális szűrővizsgálatok értelmezésekor, a szülők tájékoztatásakor és a kockázatbecslés során egyaránt elengedhetetlen azoknak az alapfolyamatoknak az ismerete, amelyekről ez a fejezet szól.

A fejezet három nagyobb tematikus egységre tagolódik. Az első rész a sejtciklust és a két sejtosztódási módot – a mitózist és a meiózist – tárgyalja, különös hangsúlyt fektetve arra, hogyan jönnek létre a nondiszjunkció révén a számbeli kromoszóma-rendellenességek. A második rész a mutációk típusait és az öröklődésmenetek logikáját ismerteti, egészen a numerikus és strukturális kromoszóma-eltérések klinikai képéig. A harmadik rész a fejlődési rendellenességek környezeti és multifaktoriális okait, a teratogén hatásokat, az epigenetikai mechanizmusokat tárgyalja.

3.1 A sejtciklus és a sejtosztódás

3.1.1 A sejtciklus és szabályozása

Minden testi sejtünk életét a sejtciklus ritmusa szervezi: az az időszakos folyamat, amelynek során a sejt megnövekszik, megduplázza genetikai anyagát, majd kettéosztódik. A sejtciklus négy egymást követő szakaszból – G_1, S, G_2 és M fázisból – áll, és ezek sorrendje valamennyi eukarióta élőlényben alapvetően azonos.

A G_1-fázis (az első „rés" vagy növekedési fázis) az előző osztódás befejeztével kezdődik. Ebben a szakaszban a sejt mérete megnövekszik, fehérjéket szintetizál, és felkészül a DNS-szintézisre. A G_1-fázis hosszúsága rendkívül változó: gyorsan osztódó sejtekben alig néhány óra, míg lassan proliferáló sejtekben napok vagy hetek is eltelhetnek benne. Ha a sejt nem kap osztódási jelet, egy különleges nyugalmi állapotba, a G_0-fázisba vonul vissza; ilyen dormáns sejtek például az érett ideg- és izomsejtek.

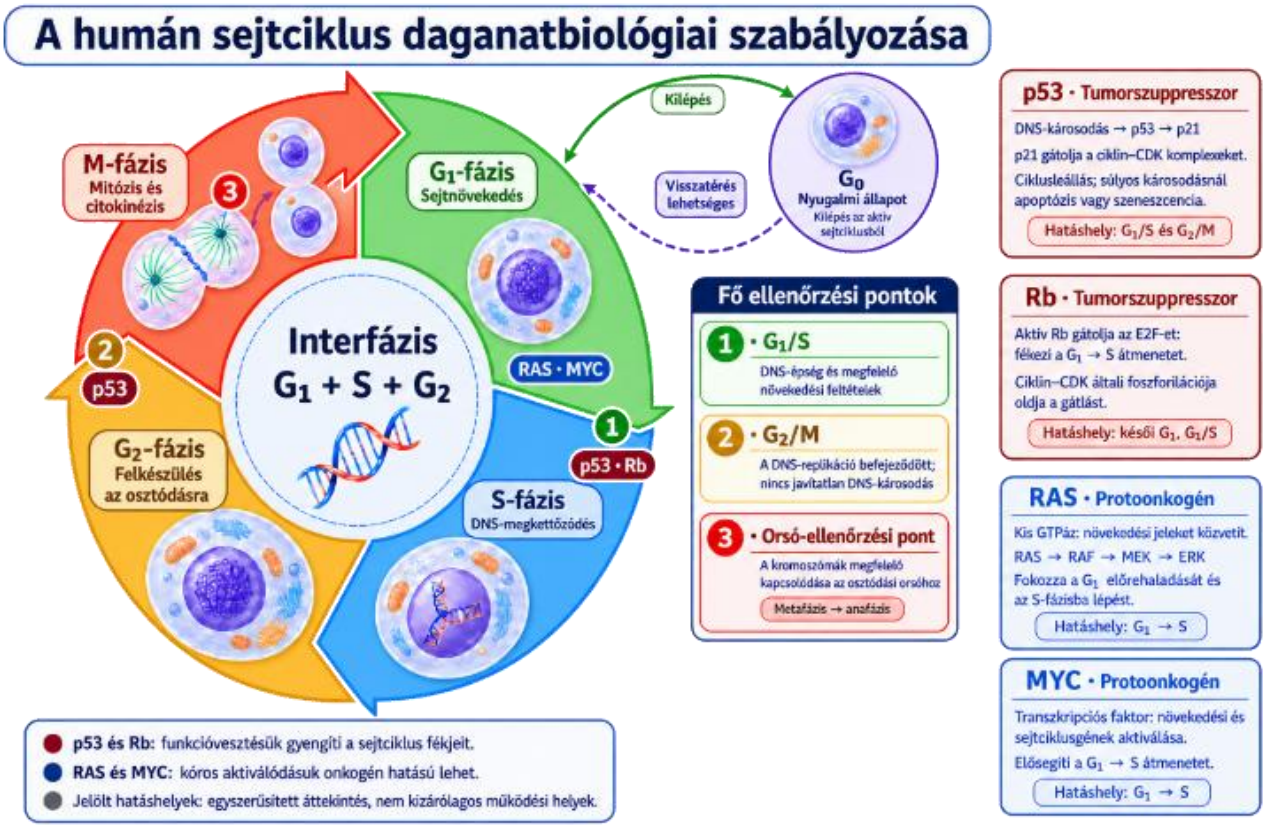
Az S-fázis (szintézisfázis) során megtörténik a teljes DNS-állomány megkettőzése, azaz replikációja. Ennek végén minden kromoszóma két testvérkromatidból áll, amelyeket a centromer tart össze. Az S-fázis emberi sejtekben hozzávetőleg 6–8 órán át tart.

A G_2-fázis (második növekedési fázis) az S-fázis végétől a sejtoszlás megindulásáig tart. A sejt ellenőrzi a DNS-replikáció hibátlanságát, szintetizálja az osztódáshoz szükséges fehérjéket (köztük a tubulint a mitotikus orsóhoz), és tovább növekszik. Amennyiben a DNS-ellenőrzési pontok sérülést érzékelnek, a sejt ciklusát leállítják a javítómechanizmusok.

Az M-fázis (mitotikus fázis) maga az osztódás, amelynek eredményeként két utódsejt keletkezik. Az M-fázison belül két folyamatot különböztetünk meg: a karyokinézist (a sejtmag osztódása) és a citokinézist (a citoplazma kettéosztódása).

3.1.1.1 Az ellenőrzőpontok és a ciklin–CDK rendszer

A sejtciklus nem futhat le félúton: számos belső ellenőrzőpont (checkpoint) gondoskodik arról, hogy minden fázis hibátlanul záruljon le, mielőtt a következő elkezdődne. Az ellenőrzőpontok lényegében molekuláris kapuk: csak akkor nyitnak, ha a megelőző szakasz elvégezte a dolgát.



3.1. ábra: A humán sejtciklus és ellenőrzési pontjai. A szabályozásba beavatkozó tumorszuppresszorok és protoonkogének hatásmechanizmusa és támadáspontjai.

A legfontosabb ellenőrzőpont a G_1/S-átmenetnél található, amelyet R-pontnak (restrikciós pont) is nevezünk. Ha egy sejt ezen a kapun átjut, szinte biztosan osztódni fog – visszaút nincs. A G_2/M-ellenőrzőpont garantálja, hogy csak hiánytalanul és pontosan megkettőzött DNS kerüljön az osztódásba. A mitotikus orsó összeszerelésekor és a kromoszómák orsórostokhoz rögzülésekor is működnek ellenőrzőpontok (spindle assembly checkpoint), amelyek megakadályozzák, hogy a kromatidák idő előtt szétváljanak.

Az ellenőrzőpontok mozgatórugói a ciklin–CDK (ciklindependens kináz) fehérjekomplexek. A CDK-k enzimaktivitása önmagában csekély; akkor válnak aktívvá, ha megfelelő szabályozófehérjéhez, egy ciklinhez kapcsolódnak. A ciklinek koncentrációja a sejtciklus során hullámzik: a G_1-fázisban a D-típusú ciklinek, az S-fázisban az E- és A-típusú ciklinek, az M-fázisban a B-típusú ciklinekből aktiválódik CDK-komplex. Ez a szoros szabályozás garantálja a fázisok megfelelő sorrendben való lefutását.

Klinikai összefüggés – Az ellenőrzőpontok zavara a daganatbiológia sarokköve: *a G_1/S-átmenetet blokkoló p53 tumorszupresszor fehérje mutációja a legtöbb emberi daganat hátterében megtalálható. Várandóssági szövődményekkel összefüggésben is felmerül: a placentalis trophoblast abnormális proliferációja (pl. mólás várandósságban) részben a sejtciklus-szabályozás zavarára vezethető vissza.*

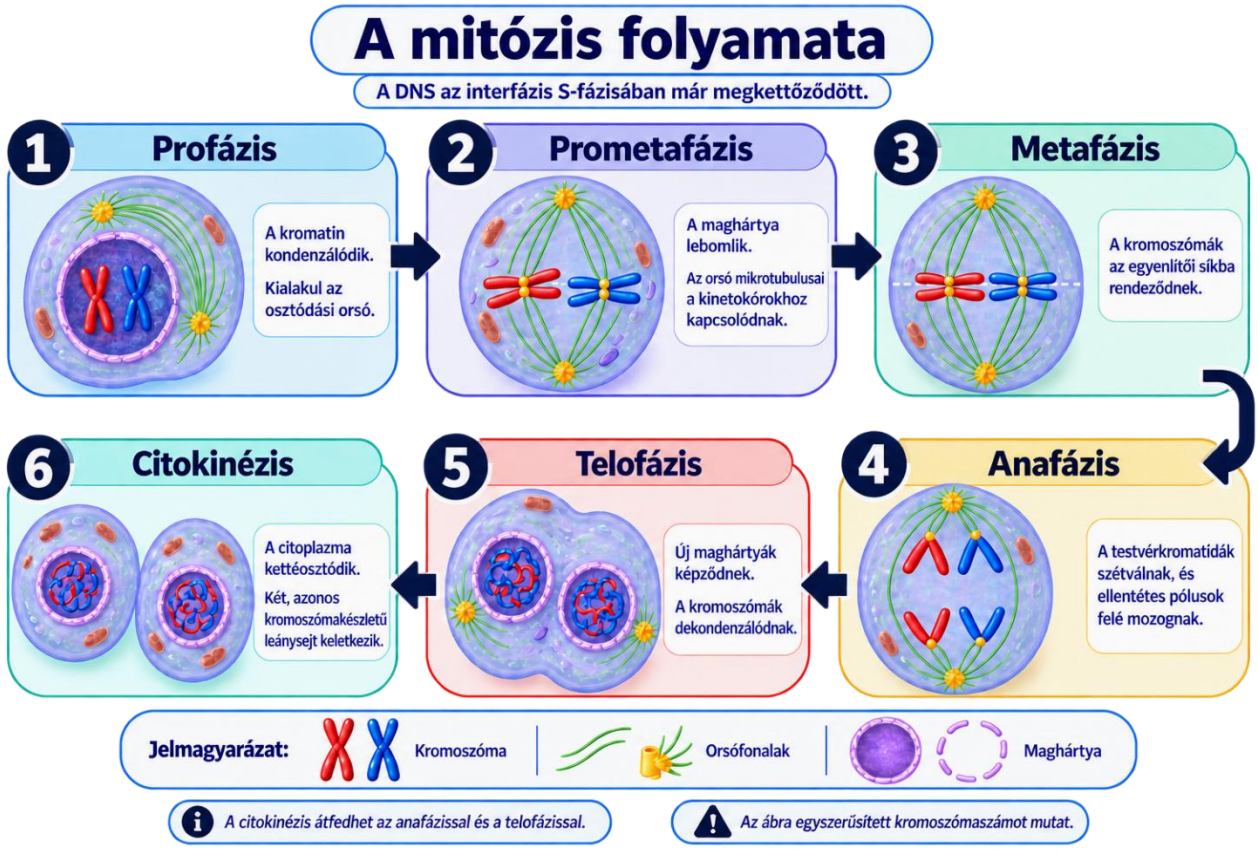
3.1.2 A mitózis

A mitózis (görög: mitos = fonal) a szomatikus sejtek szaporodásának módja: egyetlen anyasejtből két genetikailag azonos, diploid utódsejt keletkezik. A folyamat a magzati fejlődés egészét végigkíséri az egyetlen zigótától a billió nagyságrendű sejtszámig: minden egyes oszlás a mitózis törvényei szerint játszódik le.

A mitózist hagyományosan öt egymásba folyó szakaszra osztjuk, amelyeket a kromoszómák és az orsóapparátus viselkedése alapján különböztetünk meg.

3.1.2.1 A mitózis szakaszai

Profázis. A lazán szétszórt kromatinfonalak fokozatosan kondenzálódnak, és a fénymikroszkópban jól látható, egyedi kromoszómák formájában jelennek meg. Ebben a szakaszban válik láthatóvá, hogy minden kromoszóma valójában két, egymással szorosan érintkező testvérkroma-



3.2. ábra: A mitózis folyamata, főbb lépései. A profázis, a prometafázis, a metafázis, az anafázis és a telofázis során a megkettőződött kromoszómák egyenlően oszlanak meg, így a két utódsejt genetikailag azonos az anyasejttel.

tidából áll (ezeket a megelőző S-fázisban replikálták), amelyeket a centromer köt össze. A sejtmag határát alkotó magburok elkezd felbomlani, és a centrosómák a sejt két ellentétes pólusára vándorolnak.

Prometafázis. A magburok teljesen szétesik, szabad hozzáférést biztosítva a kromoszómákhoz. A mitotikus orsó – mikrotubulusokból felépülő dinamikus struktúra – benyomul a sejtmagvolt terébe, és a mikrotubulusok végei a centromer mindkét kromatidján lévő kinetokorhoz tapadnak. Ez az a kapcsolódási pont, amely végül szétfeszíti a kromatidákat.

Metafázis. A mikrotubulusok húzóereje egyensúlyi helyzetbe állítja a kromoszómákat: valamennyi kromoszóma a sejt egyenlítői síkjára, az úgynevezett metafázis-lemezre rendezkedik. Ez az a pillanat, amikor a kariogram (kariotípus-elemzés) számára mintát vesznek, hiszen a kromoszómák maximálisan kondenzált és jól elkülönülő állapotban vannak. A spindle assembly checkpoint itt ellenőrzi, hogy minden kinetokor megfelelő orsórosthoz kapcsolódott-e.

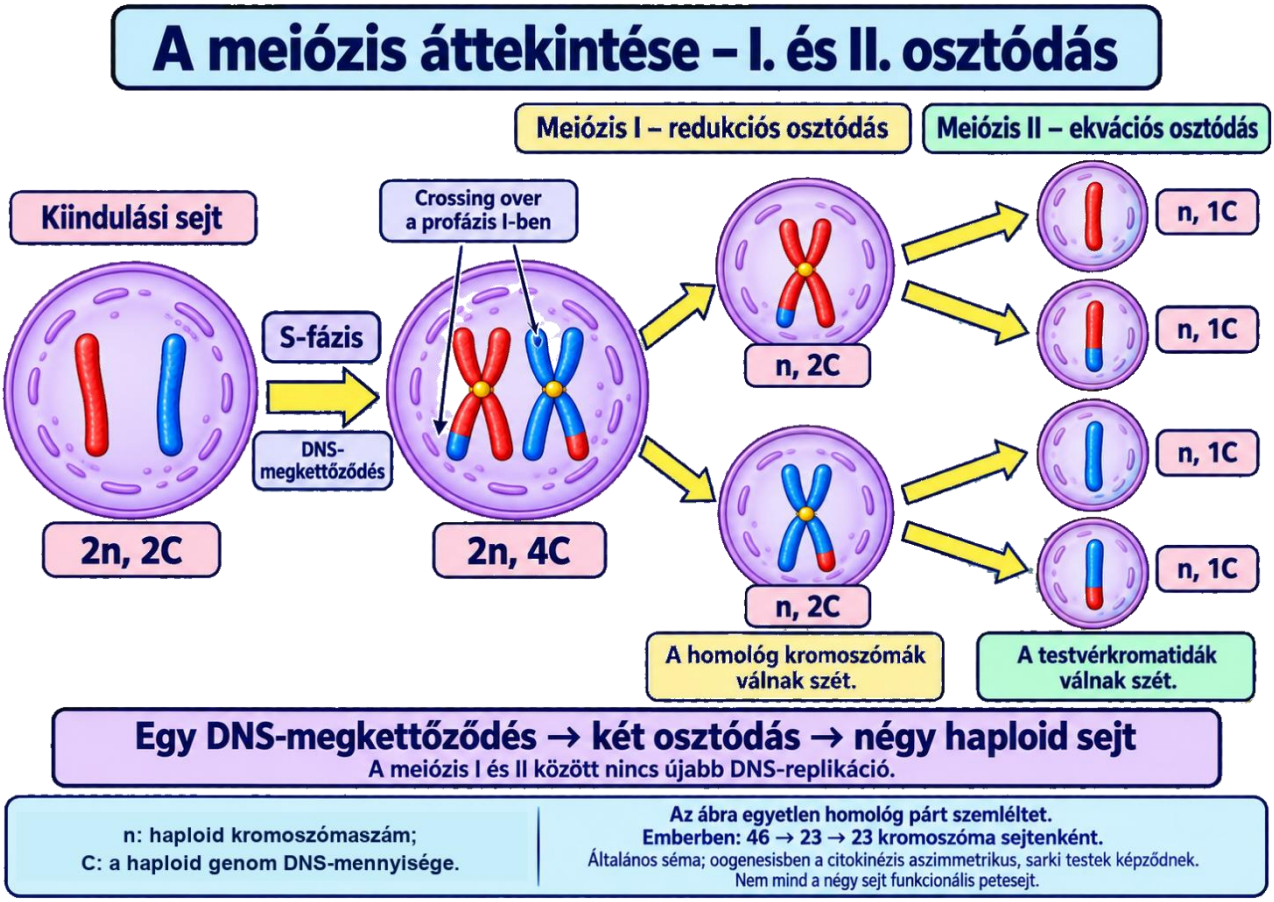
Anafázis. A centromernél összetartó kohesin fehérjék hasítódnak el, és a testvérkromatidák egyszerre szétválnak. A mikrotubulusok rövidülve húzzák a kromatidákat a sejt ellentétes pólusaira; az utódsejtekbe kerülő kromatidákat ettől fogva önálló kromoszómáknak tekintjük. A két póluson összegyűlő kromoszómakészlet genetikailag azonos.

Telofázis és citokinézis. A póluson összegyűlt kromoszómák körül újra magburok képződik, a kondenzált kromatinfonalak fellazulnak, és kialakul a két leánysejtmag. A citokinézis során az aktin–miozin gyűrű összehúzódásával a citoplazma kettéosztódik. Az osztódás eredménye két egyforma, 46 kromoszómát (humán szomatikus szám) tartalmazó, diploid leánysejt.

Megjegyzés a terminológiához: A „diploid" (2n) azt jelenti, hogy a sejt homológ kromoszómapárokat tartalmaz – embernél 23 pár, összesen 46 kromoszóma. A mitózis során ez a szám változatlan marad: az utódsejtek szintén 46 kromoszómát tartalmaznak.

3.1.3 A meiózis

A meiózis (görög: meioun = csökkenteni) a nemi sejtek – a petesejtek és a spermiumok – képzésének módja. Lényege, hogy a diploid csírasejtek két egymást követő osztódással (meiózis I. és meiózis II.) négy haploid utódsejtet hoznak

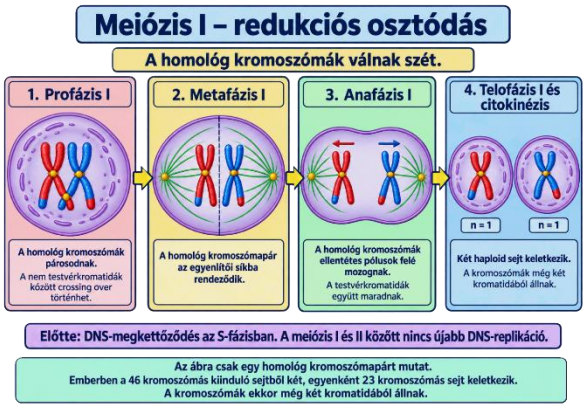


3.3. ábra: A meiózis folyamata, különös tekintettel az utódsejtek génállományára és a crossing over lehetőségére. Egyetlen DNS-replikációt két egymást követő osztódás követ, így négy haploid, genetikailag egymástól eltérő utódsejt keletkezik.

létre, amelyek kromoszómaszáma az eredeti felére csökkent. Az ivarsejtekben rejlő haploid (n = 23) genetikai anyag teszi lehetővé, hogy a megtermékenyítéskor – a két haploid ivarsejt egyesülésekor – helyreálljon az emberekre jellemző diploid (2n = 46) szám.

A meiózis tehát kettős feladatot lát el: egyrészt biztosítja az utódok diploid kromoszómaszámát, másrészt – a crossing-over révén – az örökletes változatosságot is fokozza.

3.1.3.1 Meiózis I. – a redukciós osztódás

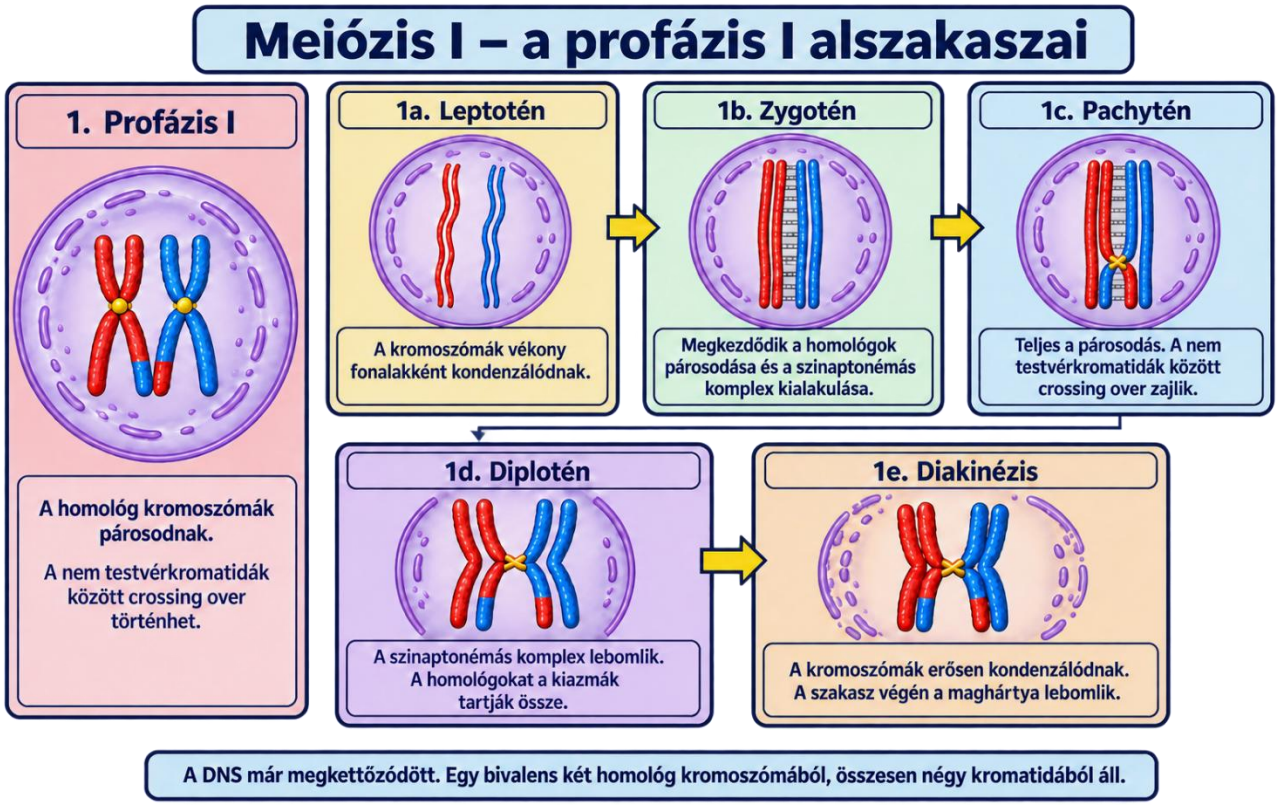


3.4. ábra: A redukciós osztódás (Meiózis I.) főbb szakaszai. A homológ kromoszómák párba rendeződnek, majd szétválnak, így a kromoszómaszám feleződik. A homológok véletlenszerű szétválása a genetikai változatosság egyik forrása.

A meiózis I. leglényegesebb biológiai eseménye a homológ kromoszómapárok szétválasztása. Az osztódás előtt az S-fázisban a DNS megkettőződik (akárcsak a mitózis előtt), és minden kromoszóma két testvérkromatidából áll majd.

Profázis I. Ez a meiózis leghosszabb és legbonyolultabb szakasza – emberi oocitákban akár évtizedekig is eltarthat –, amely öt egymást követő alszakaszra tagolódik: leptotén, zigotén, pachitén, diplotén és diakinézis. Az egyes alszakaszokat a kromoszómák kondenzációs foka, a homológ párok egymáshoz való viszonya és a szinaptonemalis komplex kialakulása, illetve felbomlása alapján különítjük el.

Leptotén (görög: leptos = vékony, tainia = szalag). A profázis I. nyitószakasza. A kromoszómák először válnak láthatóvá a fénymikroszkópban: vékony, egyenletesen fonalszerű struktúrákként jelennek meg, amelyek még lazán vannak elrendezve a sejtmagban. Minden egyes kromoszóma – bár a megelőző S-fázisban már megkettőzött, tehát két testvérkromatidából áll – ebben a fázisban egységes egészként viselkedik, a két kromatida még nem különíthető el fénymikroszkóposan. Jellemző jelenség a „csokorkonfiguráció" (bouquet formation): a kromoszómasapkák



3.5. ábra: A meiózis I. profázisának szakaszai, történései. A leptotén, a zigotén, a pachytén, a diplotén és a diakinézis során zajlik a homológok párosodása és a crossing over. Az oocyták már a születés előtt a diplotén szakaszban nyugalmi állapotba kerülnek, és csak az ovuláció előtt folytatják az osztódást.

(telomérák) a sejtmag burkán belül egyetlen területre gyűlnek össze, mintegy csokorba rendezve a kromoszómákat. Ez a térbeli közelítés előkészíti a homológ párosodást.

Zigotén (görög: zygotos = összekapcsolt). Ebben a szakaszban indul meg a homológ kromoszómapárok szinaptálása: az anyai és az apai homológ egymás mellé rendeződik, és közöttük kiépül a szinaptonemalis komplex (SC). A szinaptonemalis komplex egy fehérjeállású „cipzárszerű" struktúra: két laterális elem (egy-egy homológon) és egy központi elem alkotja, amelyek keresztkötő fehérjékkel kapcsolódnak össze. A szinaptálás általában a telomérás régiókból indul ki, majd folytatólagosan – mint egy cipzár – végigfut a kromoszóma teljes hosszán. A zigotén végére minden homológpár szorosan összetapad; a négy kromatidából álló struktúrát bivalensnek (tetrád) nevezzük. Embernél 23 bivalens képződik.

Pachitén (görög: pachys = vastag). A profázis I. leghosszabb és biológiailag legjelentősebb alszakasza. A szinaptonemalis komplex teljes hosszán zárt, a bivalensek maximálisan kondenzáltak és fénymikroszkópban jól láthatók (innen a „vastag" elnevezés). A pachitén a crossing-over (genetikai rekombináció) ideje: a bivalensen belül az anyai és az apai homológ nem-testvér kromatidák DNS-szálai kettétörnek, majd a törési végek kicserélődnek és újracsatlakoznak a másik homológ megfelelő szakaszával. Ezt a folyamatot homológ rekombinációnak nevezzük, és a rekombináz enzimkomplex (RAD51, DMC1) katalizálja. A rekombináció helyén a bivalens belső szerkezetében rekombinációs nóduszok (recombination nodules) figyelhetők meg elektronmikroszkóppal. Embernél egy-egy bivalensben átlagosan 1–3 crossing-over zajlik le, az egész genomban összesen mintegy 50. A pachitén végén a rekombináció befejezetté válik, és a szinaptonemalis komplex megkezdi destruktúrálódását.

Diplotén (görög: diplos = kettős). A szinaptonemalis komplex feloldódik, és a homológ kromoszómák kissé szétválnak egymástól – de nem válnak el teljesen, mert a crossing-over helyein kialakult kiazmák (görög: chiasma = kereszt) még összetartják őket. A kiazma a crossing-over fizikálisan látható nyoma: ott, ahol a kromatidák rekombináltak, az egyik homológ kromatidájának vége átkereszteződik a másik homológ kromatidájának vége fölé, jellegzetes X-alakú struktúrát alkotva. A kiazmák száma és elhelyezkedése befolyásolja, hogy a homológ párok mennyire stabilan maradnak együtt a metafázis I.-ig. A diplotén emberi oocitáiban különleges jelenség figyelhető meg: az oociták a magzati életkorban elérik a diplotén állapotot (ezt diktyotén fázisnak is nevezik), majd itt megállnak és a pubertásig – vagy akár a menopauza előtti utolsó ovulációig – ebben a nyugalmi állapotban maradnak. Ez az oka annak, hogy az emberi petesejtben a szinaptonemalis komplex fehérjéi és a kohezin molekulák évtizedeken át ki vannak téve a természetes degradációnak, ami az életkorral növekvő nondiszjunkciós kockázat egyik molekuláris alapja.

Diakinézis (görög: dia = átmenő, kinesis = mozgás). A profázis I. záró alszakasza, amelyben a bivalensek elérik maximális kondenzáltságukat, és a kiazmák a kromoszómák végei felé tolódnak (terminalizáció). A magburok lebomlik, az orsóapparátus kiépül, a nukleolus eltűnik. A bivalensek az orsórostokhoz kapcsolódnak és az egyenlítői síkba kezdenek rendezkedni – ezzel a profázis I. véget ér, és megkezdődik a metafázis I.

Összefoglalás – a profázis I. alszakaszai egy mondatban: Leptotén: a kromoszómák megjelennek; zigotén: a homológok szinaptálnak (SC épül); pachitén: crossing-over zajlik (SC teljes); diplotén: az SC szétesik, kiazmák láthatók, az oocyta itt „vár" akár évtizedekig; diakinézis: maximális kondenzáció, a magburok lebomlik.

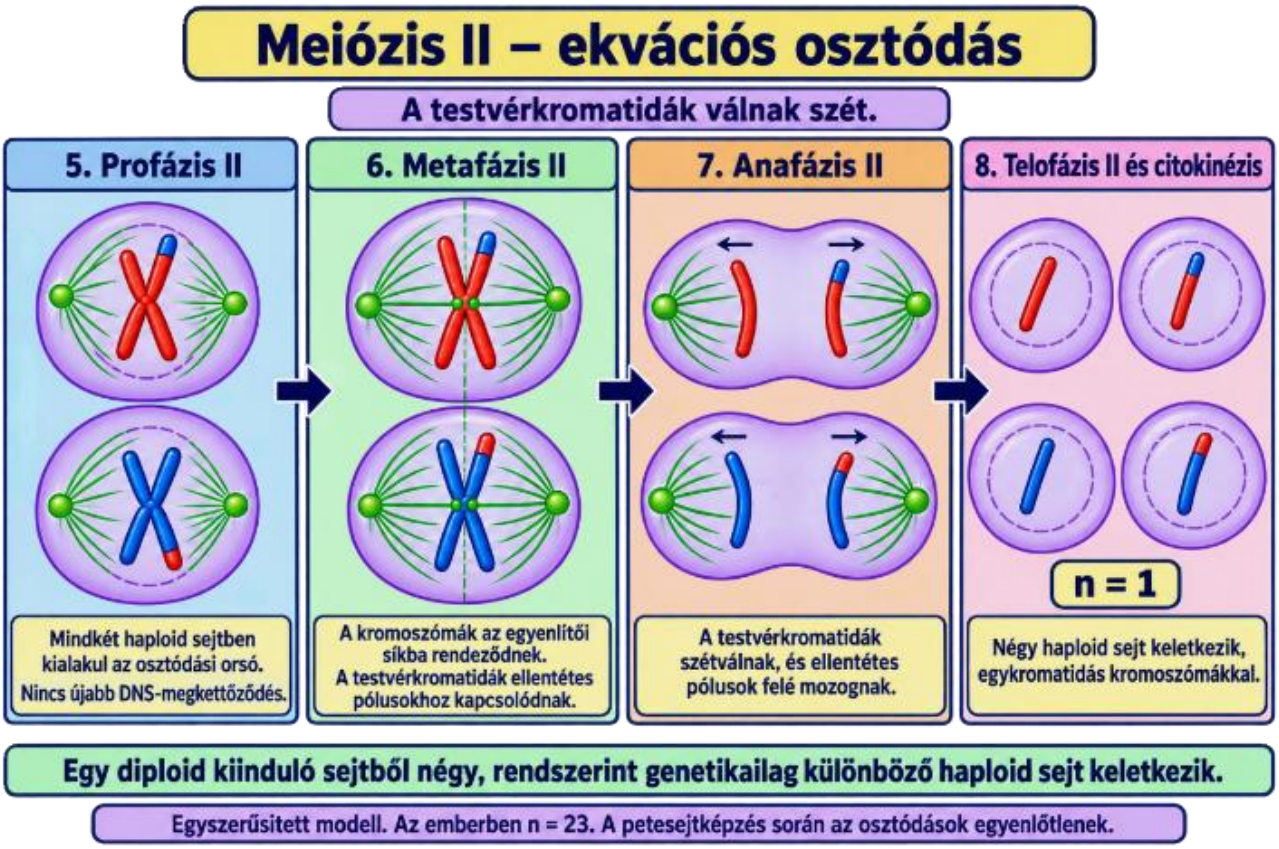
Metafázis I. A bivalensek (négy kromatidból álló tetravalens struktúrák) az egyenlítői síkra rendeződnek. Döntő különbség a mitózistól: itt nem az egyes kromoszómák, hanem a homológ párok sorakoznak fel. A homológok véletlenszerű orientációja („independent assortment") az utódsejtek genetikai sokféleségének másik forrása.

Anafázis I. A homológ kromoszómák szétválnak és a sejt ellentétes pólusaira húzódnak. Fontos, hogy itt nem a testvérkromatidák válnak szét (mint a mitózisban), hanem a homológok. Mindkét póluson n számú kromoszóma gyűlik össze (embernél 23), amelyek mindegyike még két kromatidból áll.

Telofázis I. és az első citokinézis. Két másodlagos gametocita (embernél: egy másodlagos oocyta és az első sarki test, illetve két másodlagos spermatocita) jön létre. Ezek haploidak (n = 23), de minden kromoszómájuk még két testvérkromatidából áll.

3.1.3.2 Meiózis II. – az ekvációs osztódás

A meiózis II. lényegében egy mitózisra hasonlít: a testvérkromatidák szétválnak, és a végeredmény négy haploid sejt (a nőknél: egy érett petesejt és három poláris test; a férfiaknál: négy spermatid) képzése.



3.6. ábra: A meiózis ekvációs szakaszának (meiózis II) mitózishoz hasonlatos folyamata. A centromerák kettéválása után a testvérkromatidák ellentétes pólusok felé vándorolnak, így négy haploid, egykromatidás kromoszómákat tartalmazó sejt jön létre.

Profázis II. Rövid, a kromatinfonalak kondenzálódnak, az orsóapparátus megszilárdul.

Metafázis II. A kromoszómák (most már egyenként, n = 23 db) az egyenlítői síkra rendeződnek.

Anafázis II. A centromer hasad, és a testvérkromatidák szétválnak, a pólus felé vándorolnak.

Telofázis II. és második citokinézis. Négy haploid utódsejt jön létre. Mindegyikben 23 szimplex (egyszálú kromatinú) kromoszóma van.

3.1.3.3 A crossing-over biológiai jelentősége

A crossing-over (rekombináció) a genetikai sokféleség egyik legfontosabb forrása. Segítségével az anyai és az apai homológ kromatidák DNS-szakaszokat cserélnek, így olyan kombináció jön létre, amilyen egyik szülőnél sem volt meg. A homológok szabályos szétválásához bivalensenként legalább egy crossing-over szükséges, így a rekombináció nemcsak a változatosságot növeli, hanem az osztódás pontosságát is biztosítja.

A rekombináció nem véletlenszerű: bizonyos genomrégiókban – az úgynevezett recombination hotspotokban – lényegesen nagyobb valószínűséggel fordul elő. A crossing-over hiánya vagy rendellenes eloszlása (ahogy az előrehaladott anyai életkorban is megfigyelhető) hozzájárul a nondiszjunkciós hibák fokozott kockázatához.

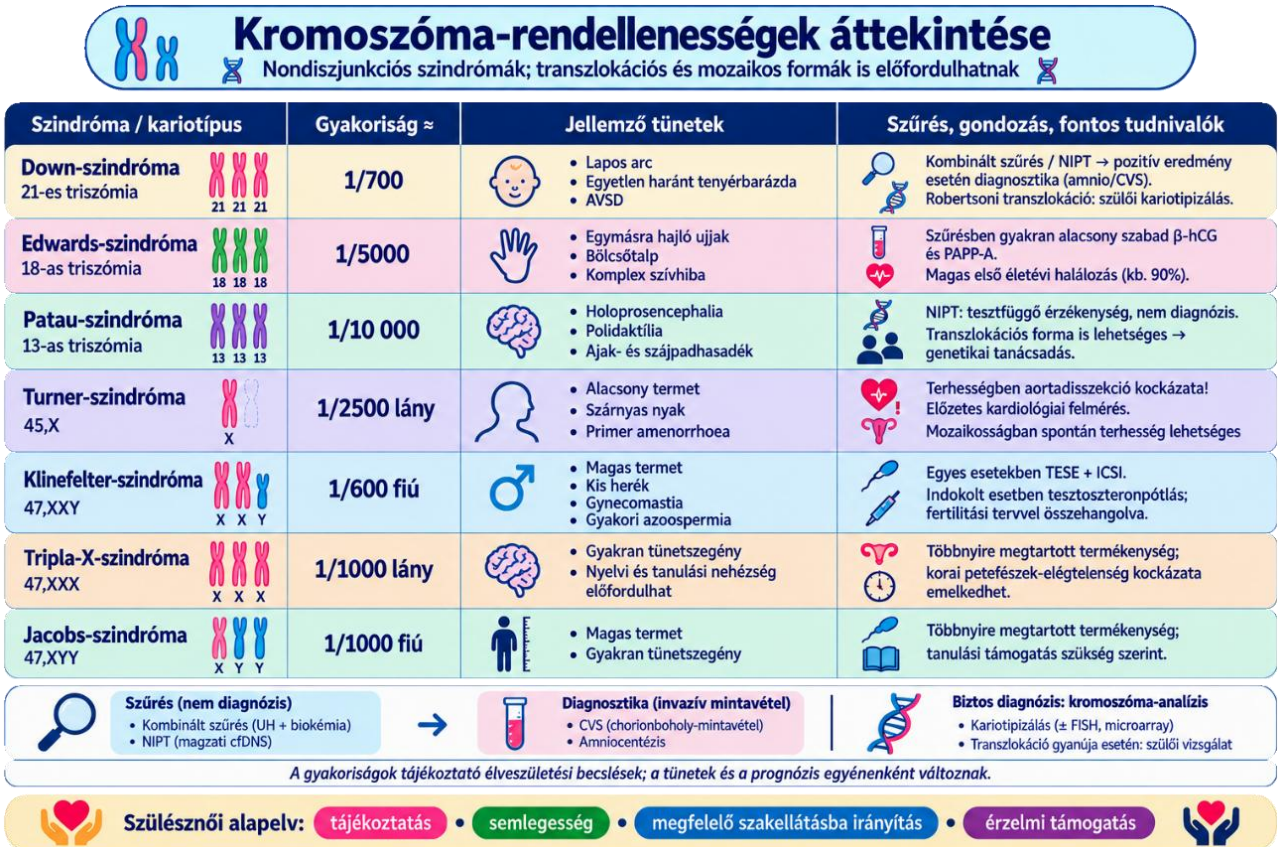
3.1.4 A nondiszjunkció és következményei

A nondiszjunkció (nem-szétválás) azt a folyamatot jelöli, amelynek során a meiózis I.-ben a homológ kromoszómák, a meiózis II.-ben a testvérkromatidák – vagy ritkábban a mitózisban a kromatidák – nem válnak szét megfelelően, hanem mindkettő az egyik utódsejt felé vándorol.

3.1.4.1 A nondiszjunkció típusai és mechanizmusa

Meiózis I.-ben fellépő nondiszjunkció esetén a homológ pár mindkét tagja az egyik másodlagos gametocitába kerül, a másikba pedig egy sem. Az így képződő ivarsejtek kromoszómaszáma n + 1 (diszómiás) és n − 1 (nulliszómiás). Megtermékenyítés után a normális (n) ivarsejttel párosulva 2n + 1 (triszómiás) és 2n − 1 (monoszómiás) utódok keletkeznek.

Meiózis II.-ben fellépő nondiszjunkció esetén a testvérkromatidák nem válnak szét. Az érintett haploid ivarsejt két



3.7. ábra: A kromoszóma-rendellenességek rövid áttekintése. A numerikus eltérések (aneuploidia, poliploidia) a kromoszómák számát, a strukturális eltérések (deléció, duplikáció, inverzió, transzlokáció) a szerkezetüket érintik.

azonos kromatidát tartalmaz (n + 1), míg a másik ivarsejtből hiányzik az illető kromoszóma (n − 1). A végeredmény hasonló: triszómia vagy monoszómia az utódban.

3.1.4.2 Az előrehaladott anyai életkor hatása

A nondiszjunkció kockázata szorosan összefügg az anyai életkorral, különösen a meiózis I.-es hibák esetén. Ennek magyarázata, hogy a nő magzati életkorában (körülbelül a 8–20. héten) az oociták meiózis I. profázisáig jutnak el, majd évtizedeken át diploténben szünetelnek. A hosszú várakozás alatt a szinaptonemalis komplex és a kohezin fehérjék fokozatosan degradálódnak, ami növeli a homológok szétválásának hibalehetőségét. Harminc éves anyánál a 21-es triszómia kockázata kb. 1:1000, negyven évesnél már kb. 1:100, negyvenöt évesnél kb. 1:30.

Apai nondiszjunkció (spermiumban keletkező hiba) lényegesen ritkábban fordul elő, részben azért, mert a spermatogenézis folytonosan zajlik, így az oocitáknál megfigyelt prolongált várakozás hiányzik.

3.1.4.3 A nondiszjunkció leggyakoribb klinikai következményei

A numerikus kromoszóma-rendellenességek klinikai képeiről részletesen a fejezet következő részében esik szó (3.2.3. fejezet). Az alábbiakban rövid összefoglalót adunk, amelyet a szülésznői gyakorlat szempontjából legfontosabb szindrómák alkotnak.

A 21-es triszómia (Down-szindróma) a legnépesebb élettel összeegyeztethető triszómiás forma: az élve születések kb. 1:700-ának megfelelő arányban fordul elő. Jellemzői az értelmi fejlődés zavara, jellegzetes arcvonások, szívrendellenességek és fokozott fertőzéshajlam. Prenatálisan az első trimeszteri kombinált szűrővizsgálattal azonosítható, amelynek részletezésére a 4. fejezetben kerítünk sort.

A 18-as triszómia (Edwards-szindróma) és a 13-as triszómia (Patau-szindróma) súlyosabb fenotípussal jár: az újszülöttek döntő többsége az első hónapokon belül elhalálozik. A Turner-szindróma (45,X) és a Klinefelter-szindróma (47,XXY) a nemi kromoszómák nondiszjunkciójára vezethető vissza, és – az autoszomális triszómiáktól eltérően – lényegesen enyhe klinikai képpel jár.

> ***Klinikai szempontból lényeges:*** *Az aneuploidiák többsége a várandósság korai szakaszában spontán vetéléssel végződik. Becslések szerint a klinikailag felismert várandósságok kb. 10–15%-a végződik vetéléssel, és az első trimeszteri vetélések körülbelül felét kromoszóma-rendellenesség okozza. Ez magyarázza, miért alacsonyabb az aneuploidiás születések aránya annál, mint amennyit a meiotikus hibák elméleti gyakorisága alapján várnánk.*

3.2 Mutációk, öröklődésmenetek és kromoszóma-rendellenességek

3.2.1 Mutációtípusok

Mutációnak nevezzük a genetikai anyag bármely tartós, öröklődő változását. A mutációk keletkezhetnek spontán (DNS-replikáció természetes hibalehetőségeiből) vagy indukáltan (mutagén hatások következtében). A klinikai hatás rendkívül változatos: egyes mutációk semlegesek vagy kedvezők, mások súlyos betegségeket okoznak, megint mások önmagukban tünetmentesek, de bizonyos feltételek mellett kóros folyamatokat indíthatnak el.

A mutációkat méretük és jellegük alapján hierarchikusan csoportosíthatjuk. A molekuláris szintű változásoktól a kromoszomális átrendeződésekig terjedő skála mentén minden típusnak megvan a saját klinikai és genetikai relevanciája.

3.2.1.1 Génszintű (pontszerű) mutációk

Pontmutációnak egyetlen nukleotidpár változását nevezzük. Ha az eredeti nukleotid csere egy másikra, azt szubsztitúciónak hívjuk. A szubsztitúció lehet tranzíció (purin ↔ purin, vagy pirimidin ↔ pirimidin csere) vagy transzverzió (purin ↔ pirimidin). A szubsztitúció hatása a genetikai kód kontextusától függ:

Misszensz mutáció: az új kodon egy másik aminosavat kódol. A hatás a fehérje funkciójától és az érintett pozíciótól függ – egyes esetekben az aminosavcsere szinte közömbös (konzervatív misszensz), máskor súlyos funkcióvesztést okoz. Példa: a sarlósejtes anémiában a hemoglobin β-lánc 6. pozíciójában a glutamát helyére valin kerül.

Nonszensz mutáció: az új kodon egy stopkodont jelent. A transzláció idő előtt leáll, és csonka, rendszerint nem funkcionáló fehérje képződik. Általában súlyos következménnyel jár.

Csendes (szinonim) mutáció: az új kodon ugyanazt az aminosavat kódolja, mint az eredeti (a genetikai kód degenerált). Látszólag ártalmatlan, bár egyes esetekben az mRNS-érés vagy a transzláció ütemét befolyásolja.

Inszerció és deléció. Egy vagy több nukleotid beiktatása vagy kiesése az olvasási keret eltolódásához vezet (kereteltolódásos vagy frameshift mutáció), hacsak a változás nem hárommal osztható nukleotidszámot érint. A kereteltolódás következtében a downstream kodonok teljes egészükben megváltoznak, ami rendszerint teljesen abnormális fehérjetermékhez és korai stop-kodonhoz vezet.

Splicing-mutáció. Ha a mutáció a pre-mRNS éréséért felelős szabályozó szekvenciákat (splice-donor és splice-akceptor helyeket) érinti, a splicing hibásan megy végbe: intronszakaszok maradhatnak az érett mRNS-ben, vagy exonok maradhatnak ki belőle (exon-skipping).

3.2.1.2 Szegmentális (szubkromoszomális) változások

A génszintű mutációknál nagyobb, de a teljes kromoszomális átrendeződéseknél kisebb méretű változásokat szegmentális variánsoknak nevezzük. Közéjük tartoznak a kópiaszám-variánsok (copy number variants, CNV), amelyekben egy DNS-szakasz a szokásosnál kevesebb (deléció) vagy több (duplikáció) példányban van jelen. A deléciós szindróma (pl. 22q11 deléció – DiGeorge-szindróma, 5p deléció – cri du chat szindróma) és a duplikációs szindróma tipikusan ebbe a kategóriába esik. A CGH-microarray (összehasonlító genomi hibridizáció) ma már képes ezeket a submikroszkopikus változásokat azonosítani, és a prenatális diagnosztikában egyre szélesebb körben alkalmazzák.

3.2.1.3 Trinukleotid-ismétlések bővülése

Bizonyos gének tartalmaznak olyan régiókat, ahol egy háromtagú nukleotid-szekvencia ismétlődik. Ha az ismétlések száma egy kritikus küszöb fölé emelkedik, kóros állapot alakul ki. A Huntington-betegségben a CAG-ismétlések száma haladja meg a huntingtin génben a 36-ot; a törékeny X-szindrómában (Fragile X) az FMR1 gén CGG-ismétléseinek száma több száztól több ezerig is terjedhet. Jellemző ezekre a betegségekre az anticipáció jelensége: az ismétlések száma generációról generációra nőhet, és a betegség egyre súlyosabban és egyre korábban manifesztálódik.

3.2.2 Mendeli öröklődésmenetek

Az öröklődésmenet azt írja le, hogy egy adott génvariáns (allél) hogyan adódik át a szülőktől az utódokra, és milyen valószínűséggel jelenik meg a fenotípusos tünet. A Mendel-féle öröklődési minták felismerése elengedhetetlen a várandós gondozásban, különösen a genetikai tanácsadás és a prenatális szűrés értelmezésekor.

3.2.2.1 Autoszomális domináns öröklődés

Az autoszomális domináns (AD) öröklődésmenet esetén egyetlen mutáns allél elegendő a betegség kialakításához. A betegség minden generációban megjelenik (vertikális átöröklés), és a szülő–gyermek pár közötti átviteli arány 50%. Az érintett egyének leggyakrabban heterozigóták; a homozigóta állapot (mindkét allél mutáns) általában lényegesen súlyosabb fenotípust jelent vagy letális.

Jellegzetességek: (1) Mindkét nem egyforma arányban érintett és ugyanolyan arányban örökíti tovább. (2) Nem érintett szülőknek általában nem születik érintett gyermeke, kivéve de novo mutáció esetén (pl. achondroplasia, Marfan-szindróma). (3) A penetrancia (a mutációt hordozók mekkora hányadában jelenik meg a betegség) és az expresszivitás (a tünetek súlyossága az érintetteken belül) változó lehet.

Klinikai példák: Huntington-betegség, neurofibromatosis 1-es típus, myotoniás dystrophia, Marfan-szindróma, brachydactylia.

3.2.2.2 Autoszomális recesszív öröklődés

Az autoszomális recesszív (AR) öröklődésmenet esetén a betegség megjelenéséhez mindkét allélnak mutánsnak kell lennie; az egyetlen mutáns allélt hordozó, egészséges egyéneket hordozóknak (carrier) nevezzük. Ha mindkét szülő hordozó, az utódok 25%-a homozigóta beteg, 50%-a heterozigóta hordozó, és 25%-a egészséges nem-hordozó.

Az AR betegségek jellemzően egy testvérsoron belül jelennek meg, miközben a szülők és a korábbi generációk tünetmentesek (horizontális átöröklés), és rokonházasságból (konszangvin párok) született gyermekeknél gyakoribbak. Egyes recesszív allélok hordozói a népességben igen gyakoriak: az európai eredetű népességben körülbelül minden 25. ember hordozza a cisztás fibrózis valamelyik mutációját, leggyakrabban a ΔF508-at.

Klinikai példák: cisztás fibrózis, fenilketonúria, galaktozémia, sarlósejtes anémia, Tay–Sachs-betegség, szöveti lizoszomális tárolási betegségek.

3.2.2.3 X-hez kötött recesszív öröklődés

Az X-hez kötött recesszív (XR) betegségek esetén a mutáció az X-kromoszómán helyezkedik el. Mivel a férfiaknak csak egy X-kromoszómájuk van (hemizigóták), egyetlen mutáns allél elegendő a betegség kialakulásához. A nőknek két X-kromoszómájuk van: ha az egyik mutáns, hordozók; ha mindkettő mutáns (ami ritka), ők is megbetegedhetnek.

A jellegzetes átöröklési kép: beteg apától egyik fia sem örökli a mutációt (az apa Y-kromoszómát ad fiának), de leányai mind hordozók lesznek. Hordozó anyától a fiúgyermekek 50%-a beteg, a lányok 50%-a hordozó.

Klinikai példák: haemophilia A és B, Duchenne-típusú izomdystrophia (DMD), X-hez kötött agammaglobulinaemia, szín-vaksággal összefüggő betegségek.

3.2.2.4 X-hez kötött domináns öröklődés

X-hez kötött domináns (XD) öröklődésben egyetlen mutáns X-allél is elegendő a fenotípusos tünethez mind a nőkben, mind a férfiakban; az XD betegségek azonban a nőknél kétszer olyan gyakoriak, mivel a nőknek két X-kromoszómájuk van. Sok XD betegség hemizigóta férfiakban letális (pl. Rett-szindróma, incontinentia pigmenti).

3.2.2.5 Mitokondriális öröklődés

A mitokondriumok saját, körszerű DNS-t (mtDNS) tartalmaznak, amelyet kizárólag az anya örökít tovább utódaira (anyai öröklődés). Ennek magyarázata, hogy a megtermékenyítéskor a petesejt citoplazmájával kerülnek a mitokondriumok az embrióba, míg a spermium mitokondriumai eliminálódnak. Egy-egy sejt sok mitokondriumot tartalmaz, és az egyes mitokondriumokban is sok mtDNS-kópia van; a mutáns és ép kópiák arányát heteroplazmia-foknak nevezzük, és ettől függ a tünetek súlyossága (fenotípusos variabilitás).

A mitokondriumok az oxidatív foszforiláció (a sejt energiatermelésének) kulcsszereplői, ezért az mtDNS mutációi elsősorban a nagy energiaigényű szerveket érintik: izom, szív, agy, retina. Klinikai példák: MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), Leber-örökletes optikus neuropátia (LHON), Kearns–Sayre-szindróma.

3.2.3 Numerikus kromoszóma-rendellenességek

Numerikus kromoszóma-rendellenességnek nevezzük azokat az állapotokat, amelyekben az ivarsejtek vagy a korai embrió sejtjei nem az élőlényre jellemző normális számú (euploid) kromoszómakészletet tartalmazzák. A numerikus eltérések két fő csoportba sorolhatók: a poliploidiákba (a teljes garnitúra megsokszorozódása) és az aneuploidiákba (egy vagy néhány kromoszóma számbeli eltérése).

3.2.3.1 Triploídia és tetraploídia

A triploídia (3n = 69 kromoszóma) leggyakrabban egy petesejt és két spermium megtermékenyítéséből (dispermia) keletkezik; ritkábban a második poláris test visszamaradása okozza. Szinte kivétel nélkül spontán vetéléssel végződik; elvétve születik triploíd magzat, de ezek az újszülöttek napokig vagy hetekig életben maradhatnak. A triploídia a hidatiform mola (mola hydatiosa) egy típusának hátterében is állhat. A tetraploídia (4n) még ritkább, és szintén szinte kizárólag korai terhességvesztéssel jár.

3.2.3.2 A legtöbb autoszomális triszómia letális

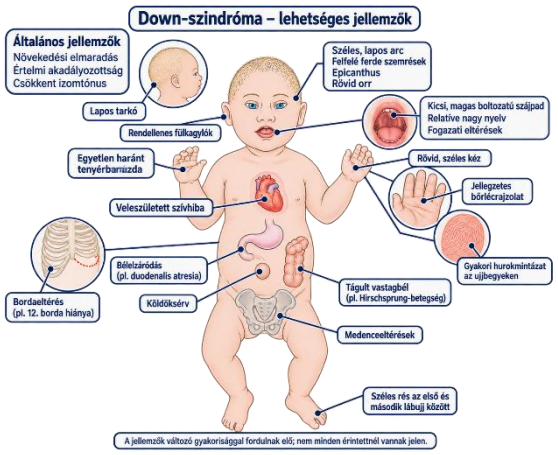
Elméletileg bármely autoszóma triszómiája kialakulhat nondiszjunkció révén, de a legtöbb teljes autoszomális triszómia nem életképes: a többletkromoszómán lévő gének másfélszeres mennyiségben fejeződnek ki, és ez a génadagtöbblet felborítja a fejlődés pontosan összehangolt szabályozását. A kivételek – vagyis az élve születésig eljutó teljes triszómiák – a 21-es (Down), a 18-as (Edwards) és a 13-as (Patau) triszómiák, amelyek relatíve génszegény kromoszómákon alapulnak.

3.2.3.3 Trisomia 21 – Down-szindróma

A Down-szindróma a legismertebb és leggyakoribb triszómiás szindróma, amelynek előfordulási aránya élve születések között kb. 1:700. Esetek kb. 95%-ában az extra 21-es kromoszóma szabad triszómiából ered (nondiszjunkció, általában meiózis I.-ben, általában anyai); kb. 4%-ban Robertsonos transzlokáció áll a háttérben (rendszerint a 14-es és a 21-es kromoszóma fuzionált), ami ismétlődési kockázatot jelent; kb. 1%-ban mozaicizmus tapasztalható, amely enyhébb fenotípust hozhat létre.

Jellegzetes fizikális jegyek: lapos arcprofil, felfelé ferde szemréstengely, epikantozus, kis és alacsony helyzetű fülek, rövid nyak, négyujjas barázda (simian crease), izomhipotónia. Ezek az ismertető jegyek nem diagnosztikus erejű kritériumok, csupán gyanút keltők; a diagnózis kariogramelemzéssel igazolható.

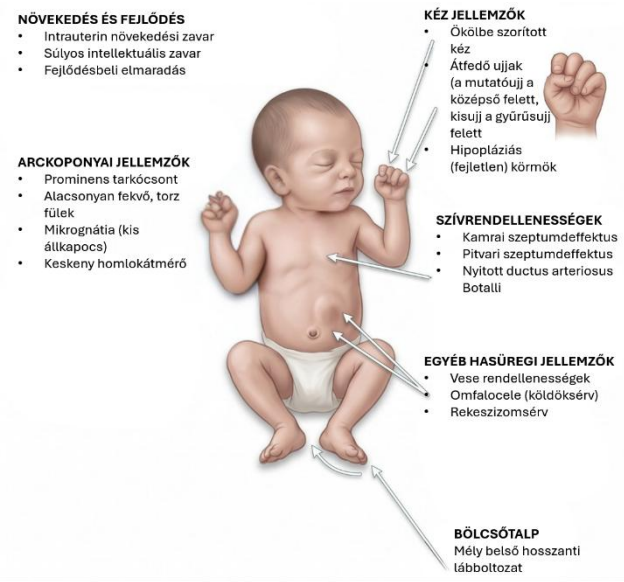
Kísérő betegségek: veleszületett szívhiba (főleg AV-szeptumdefektus és VSD) az esetek ~40–50%-ában; duodenum-atresia; fokozott leukémia-kockázat; hypotireozis; Alzheimer-betegség korai megjelenése (30–40. életévtől). Intellektuális fejlődési zavar változó mértékű.



3.8. ábra: A trisomia 21 (Down) látható következményei. Jellegzetes a ferde szemrés, az epicanthus, a lapos arcprofil, a négyujjas barázda, az izomhipotónia és az értelmi fogyatékosság. Gyakori a veleszületett szívfejlődési rendellenesség.

3.2.3.4 Trisomia 18 – Edwards-szindróma

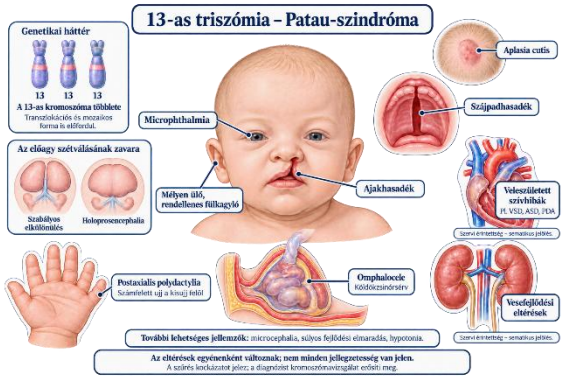
A 18-as triszómia előfordulása kb. 1:6000–1:8000 élve születésre. A spontán vetélések, halvaszülések és újszülöttkori halálozás miatt az élve születési arány az összes fogamzás kb. 1:2500-ához képest jóval alacsonyabb. Jellemzői: IUGR (intrauterin növekedési visszamaradás), ökölbe szorított kéz jellemző ujjelhelyezkedéssel, hintatalp, kisebb koponya (mikrocefalusz), veleszületett szívhiba és más belszervi rendellenességek. Az újszülöttek >90%-a egy éven belül elhalálozik.



3.9. ábra: A trisomia 18 (Edwards) látható tünetei. Jellemző a méhen belüli növekedési elmaradás, a micrognathia, a rövid szegycsont, az egymásra hajló ujjakkal ökölbe zárt kéz és a „hintatalp". Az érintettek többsége nem éri meg az első életévet.

3.2.3.5 Trisomia 13 – Patau-szindróma

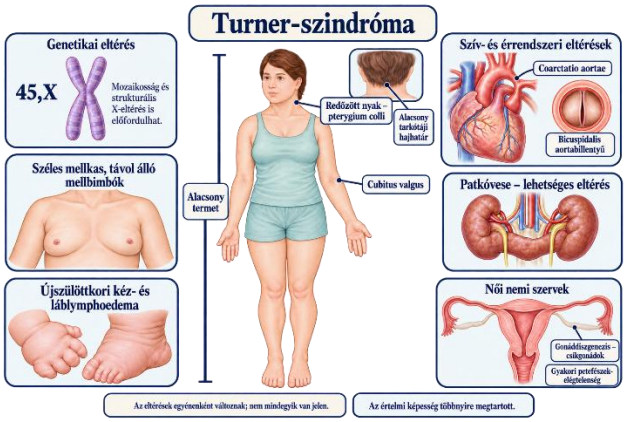
A 13-as triszómia előfordulása kb. 1:10 000–1:16 000 élve születésre. Súlyos középvonali defektusok jellemzik: holoprozencefália, ajak-szájpad hasadék, polydaktília, szívhibák, veserendellenességek. A prognózis rendkívül rossz; a csecsemők túlnyomó többsége az első hónapon belül elhalálozik.



3.10. ábra: A trisomia 13 (Patau) következményei. Jellemző a holoprosencephalia, az ajak- és szájpadhasadék, a polydactylia, a microphthalmia és a súlyos szívfejlődési rendellenesség. A prognózis rendkívül rossz.

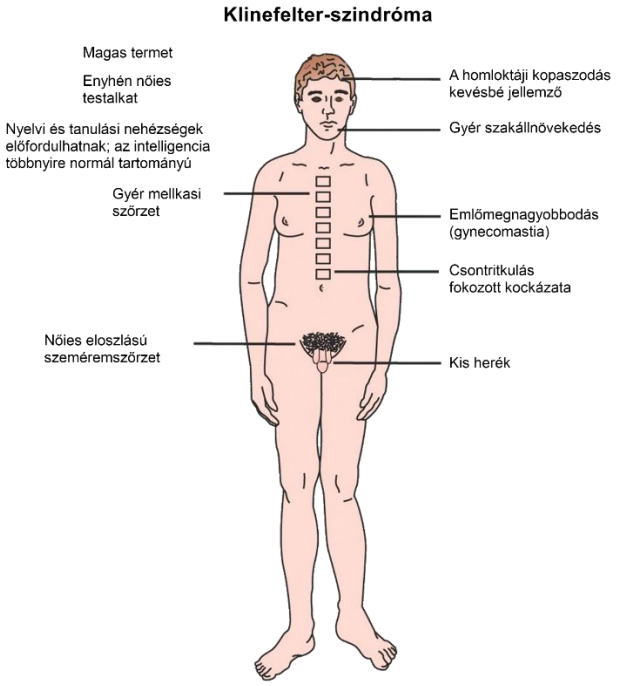
3.2.3.6 Nemi kromoszóma aneuploidiak

Turner-szindróma (45,X): a betegség kizárólag nőknél fordul elő. Az egyetlen X-kromoszóma legtöbbször anyai (az apai X- vagy Y-kromoszóma hiányzik). Jellemzői: alacsony termet, petefészek-diszgenézis (csökevényes petefészek, streak gonad) → primér amenorrhea és meddőség, nyakbőr redők (pterygium colli), pajzs mellkas, aorta coarctatio. Intellektusa általában normális. Mozaik forma (45,X/46,XX) enyhébb képpel jár, és spontán várandósság is lehetséges.



3.11. ábra: Az egyetlen manifesztálódó monoszomia, 45X genotípusú Turner szindróma következményei. Jellemző az alacsony termet, a szárnyszerű nyakbőr (pterygium colli), a pajzs alakú mellkas, a gonáddiszgenezis okozta meddőség és az aortaszűkület. Az intellektus általában ép.

Klinefelter-szindróma (47,XXY): kizárólag férfiakban: extra X-kromoszóma. Jellemzői: magas termet, ginekomastia, kisebb here (hypergonadotropikus hypogonadismus), azoospermia → meddőség, enyhe intellektuális elmaradás, fokozott autoimmun betegség kockázat. A diagnózis sokszor felnőttkorban, meddőség kivizsgálásakor derül ki.



3.12. ábra: A 47XXY genotípusú Klinefelter szindróma következményei. Jellemző a magas termet, a kis herék, az azoospermia miatti meddőség, a gynaecomastia és az alacsony tesztoszteronszint. A diagnózis gyakran csak felnőttkorban, meddőségi kivizsgálás során születik meg.

Egyéb nemi kromoszóma aneuploidiak: 47,XXX (trisomia X), 47,XYY. Ezek általában enyhe, sokszor szubklinikai eltéréseket okoznak, és a diagnózis sok esetben véletlenszerűen születik (pl. prenatális kariotypizálás kapcsán).

3.2.4 Strukturális kromoszóma-rendellenességek

A strukturális kromoszóma-rendellenességek nem a kromoszómák számában, hanem belső szerkezetükben hoznak változást. Keletkezésük hátterében törések állnak, amelyek után a darabok helytelenül forrnak össze. A strukturális változások lehetnek kiegyensúlyozottak (az összes gén megvan, csak az elhelyezkedésük változott) vagy kiegyensúlyozatlanok (génanyag vész el vagy duplázódik meg).

3.2.4.1 Deléciók

A deléciók (hiányok) egy kromoszóma-szakasz elvesztését jelentik. Intersticiális deléció esetén a hiányzó szakasz a kromoszóma belső részéből kerül ki; terminális deléciónál a kromoszóma vége törik le. Hatásuk a deléció méretétől és

a veszített gének funkciójától függ. Klinikai példa: 5p deléció (cri du chat szindróma: jellegzetes macskasírásra emlékeztető hangú sírás, értelmi visszamaradás); 22q11.2 deléció (DiGeorge/velocardiofacialis szindróma: szívfejlődési rendellenességek, immunhiány, arcanomaíliák, hipokalcémia).

3.2.4.2 Duplikációk

Egy kromoszóma-szakasz kétszeres jelenlétét jelenti. Hatása általában enyhébb a deletiónál, de a fenotípus attól is függ, hogy a duplikált szakasz beiktatódott-e egyenes (tandem duplikáció) vagy fordított (inverz duplikáció) állásban. A Charcot–Marie–Tooth betegség egy típusa 17p11.2 duplikációra vezethető vissza.

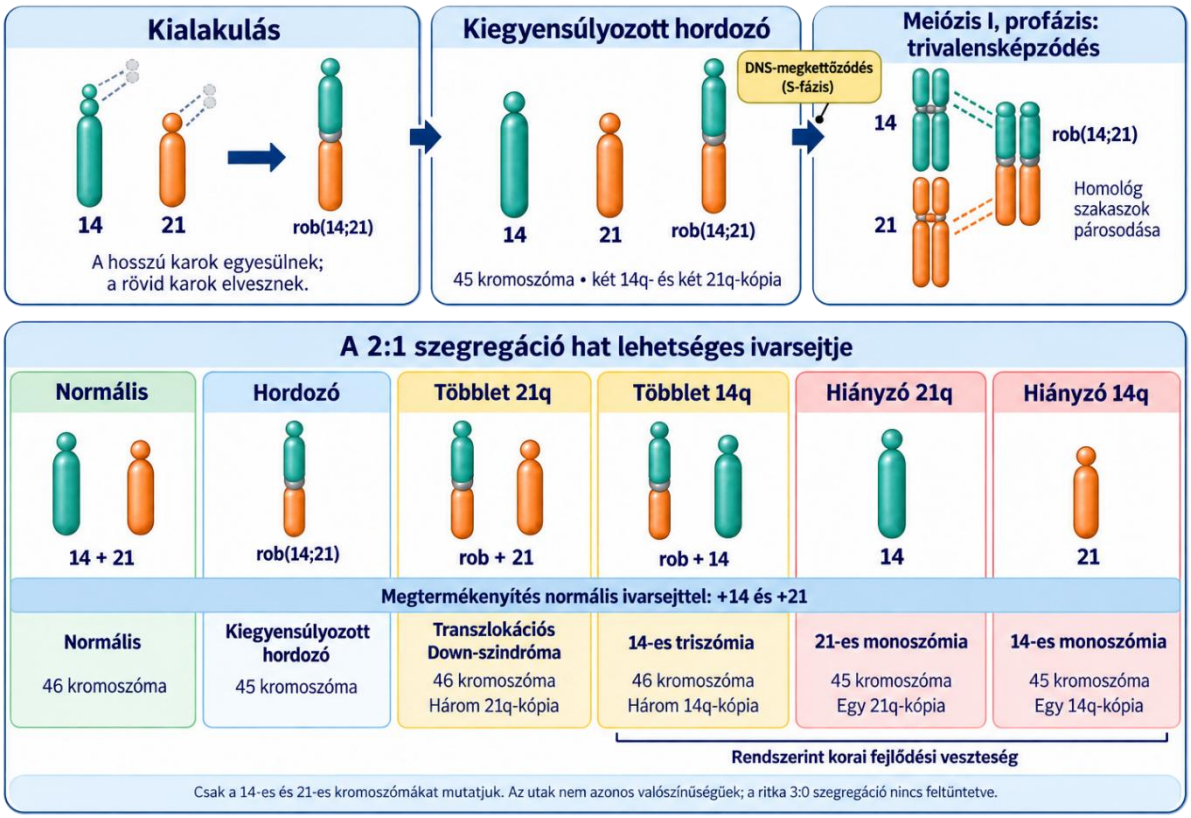
3.2.4.3 Inverziók

Egy kromoszóma-szakasz 180 fokos megfordulása. Pericentrikus inverzió esetén a fordított szakasz magában foglalja a centromert; paracentrikus inverziónál a centromer nem érintett. A hordozók általában egészségesek, de a meiózis során a megfordított szakasz komplementáris párosodási nehézségei miatt a gamétákban – és ezáltal az utódokban – kiegyensúlyozatlan átrendeződések keletkezhetnek (deléciókat vagy duplikációkat tartalmazva), ami meddőséget vagy ismétlődő vetélést okozhat.

3.2.4.4 Transzlokációk

A transzlokáció során két, egymással nem homológ kromoszóma szakaszokat cserél egymással. A reciprok transzlokáció kétoldalú folyamat: mindkét érintett kromoszóma elveszít egy-egy darabot, és cserében megkapja a másik kromoszóma megfelelő törési végét. Ha a csere során összességében nem vész el és nem duplázódik meg genetikai anyag, kiegyensúlyozott reciprok transzlokációról beszélünk: a hordozó egészséges, mert minden génje megvan, csupán átrendezett elhelyezkedésben. A hordozó meiózisában azonban a két átrendezett kromoszóma nehezen párosodik a homológjaival, ezért a gamétákban kiegyensúlyozatlan kombinációk is keletkezhetnek – ezek vetéléshez vagy fejlődési rendellenességhez vezető utódokat eredményezhetnek.

A **Robertsoni transzlokáció** ettől eltérő mechanizmusú, speciális forma: két akrocentrikus kromoszóma (ezek csak a 13-as, 14-es, 15-ös, 21-es és 22-es lehetnek) a centromérnél, illetve a rövid karjaik közelében törik el és forrad össze,



3.13. ábra: Robertsoni transzlokáció a 14-es és a 21-es kromoszóma között. Két akrocentrikus kromoszóma hosszú karjai egyesülnek, rövid karjaik elvesznek. A kiegyensúlyozott hordozónak 45 kromoszómája van, és rendszerint tünetmentes. A meiózis során a kromoszómák különböző eloszlása normális kromoszómakészletű, kiegyensúlyozott transzlokációt hordozó vagy kiegyensúlyozatlan kromoszómakészletű utód kialakulásához vezethet. Ha az utód sejtjeiben a 21-es kromoszóma hosszú karja három példányban van jelen, transzlokációs Down-szindróma alakul ki. A bemutatott kimenetelek nem azonos valószínűségűek.

egyetlen fúziós kromoszómát alkotva. A rövid karok elvesznek, de mivel ezek lényegében csak rRNS-géneket tartalmaznak, amelyek más kromoszómákon is bőségesen jelen vannak, a hordozó tünetmentes marad. Ennek ellenére a hordozó gamétái háromféle kombinációt hozhatnak létre a 21-es kromoszómára vonatkozóan: normális (egy szabad 21-es), hordozó (a fúziós kromoszóma 21-es anyagával), vagy triszómiás (a fúziós kromoszóma és egy szabad 21-es együttesen). Ez utóbbi esetből Down-szindróma fejlődik az utódban – ezt nevezzük transzlokációs Down-szindrómának. A leggyakoribb forma a rob(14;21) hordozó szülőtől eredő várandósság, amelynek ismétlődési kockázata lényegesen magasabb, mint a szabad triszómia 21 esetén.

3.2.4.5 Izokromoszómák és gyűrű-kromoszómák

Az izokromoszóma olyan abnormális kromoszóma, amelynek mindkét karja azonos – azaz az egyik kar duplázódott, a másik elveszett. Klinikai példa: i(Xq) a Turner-szindróma egy variánsában. A gyűrű-kromoszóma (ring chromosome) akkor képződik, ha egy kromoszóma mindkét végéről anyag vész el, és a törési végek összeforradnak. Jellemzően instabil, osztódáskor könnyen elveszhet.

3.3 Fejlődési rendellenességek: környezeti, multifaktoriális és epigenetikai okok

3.3.1 Teratológia – a teratogének fogalma és kritikus időablakok

A teratológia (görög: teras = szörnyeteg, logos = tudomány) a fejlődési rendellenességek okait, mechanizmusait és megelőzési lehetőségeit vizsgáló tudomány. Teratogénnek nevezzük azokat a külső hatásokat, amelyek az egyébként normálisan fejlődő embrió vagy magzat rendellenes fejlődését okozzák. A teratogén hatás nem véletlenszerű: megjelenése és súlyossága nagymértékben függ az expozíció időpontjától, dózisától és az egyéni genetikai fogékonyságtól.

3.3.1.1 A teratogén hatás alapelvei

A teratológia alapelveit James Wilson fogalmazta meg 1959-ben; a hat elv közül az alábbi négy a gyakorlat szempontjából a legfontosabb, a teljes felsorolást a 6.9.4 alfejezet tartalmazza.

Az érzékenység a fejlődési stádiumtól függ. A legkritikusabb periódus az organogenezis ideje (a termékenyítéstől számított 3–8. hét), amikor a szervrendszerek alapjai kialakulnak. Az embrió ebben a szakaszban a legérzékenyebb a teratogén hatásokra; a legjelentősebb morfológiai defektusok is ekkor jönnek létre. A zygóta és a korai morula fázisban (az első két hétben) a „minden vagy semmi" elv érvényes: a teratogén hatás vagy az embrió elpusztulásához, vagy – az embrió nagy regeneratív kapacitása miatt – látható következmény nélküli túléléshez vezet. A magzati periódusban (9. héttől) a teratogén hatás elsősorban növekedési retardációt és funkcionális zavarokat okoz, súlyos morfológiai rendellenességeket ritkábban.

Az expozíció dózisa befolyásolja a hatás mértékét. Bizonyos küszöbdózis alatt általában nem alakul ki teratogén hatás; e felett a hatás dózisfüggő módon növekszik. Ez az ionizáló sugárzás fejlődési rendellenességet okozó hatására is érvényes; küszöb nélkülinek csak a sugárzás daganatkeltő hatását tekintjük.

Genetikai fogékonyság. Az anya és az embrió genetikai háttere befolyásolja a teratogén hatékonyságát. Például az alkohol metabolizmusáért felelős enzimek (alkohol-dehidrogenáz izoformák) polimorfizmusai meghatározzák, hogy azonos alkoholexpozíció mellett mekkora az esélye az alkohol-szindróma kialakulásának.

A hatás nem specifikus. Különböző teratogének hasonló fejlődési rendellenességeket okozhatnak, és ugyanaz a teratogén különböző körülmények között eltérő hatású lehet.

3.3.2 A főbb teratogén csoportok

3.3.2.1 Gyógyszerek és vegyi anyagok

Talidomid: az 1950-es évek végén hányingercsillapítóként szedett gyógyszer fókomeliát (végtaghiányt, rövid csonkvégtagot) okozott. Hatásmechanizmusa az angiogenézis gátlásán és a sejtoszlás zavarán alapul. Ma immun- és daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák, de várandós nőknek abszolút kontraindikált (szigorú várandósságmegelőzési protokoll szükséges).

Valproát: epilepsziaellenes szer, amely a velőcső záródásának idején (a fejlődés 3–4., azaz a várandósság 5–6. hetében) szedve velőcsőzáródási rendellenességet (spina bifida) okozhat. Emellett szívhibák és neurokognitív fejlődési zavarok (autizmus-spektrumzavar, értelmi fejlődési elmaradás) kockázatát is növeli, ez utóbbiakét a várandósság teljes ideje alatt. A folsavpótlás a velőcsőzáródási rendellenesség kockázatát mérsékelheti, de nem szünteti meg.

Retinoidok (A-vitamin-analógok): az akne kezelésére használt izotretinoin erős teratogén: arckoponya-, szív-, agy- és fülfejlődési rendellenességeket okoz. Várandósságban ellenjavallt, szedése alatt és az azt követő egy hónapban hatékony fogamzásgátlás szükséges. Maga az A-vitamin (retinol) csak igen nagy dózisban, napi 10 000 NE felett teratogén.

ACE-gátlók és ARB-k: a második és harmadik trimeszterben alkalmazva magzati renális diszfunkciót, oligohydramniont, csontfejlődési rendellenességeket és újszülöttkori veseelégtelenséget okoznak.

Alkohol: a magzati alkohol-spektrumzavar (FASD) a legelterjedtebb megelőzhető fejlődési rendellenesség. Az alkohol mitózis-gátló, apoptózist indukál és megzavarja a sejtvándorlást. A teljes klinikai képet (fetális alkohol-szindróma, FAS) növekedési retardáció, jellegzetes arcvonások (szűk szemrés, lapos filtrum, vékony felső ajak) és értelmi-viselkedési zavarok alkotják. Biztonságos alkohol-fogyasztási dózis várandósságban nem ismert.

A kumarin-típusú antikoagulánsok (warfarin) alkalmazása várandósságban trimeszterenként eltérő kockázatot hordoz. Az első trimeszterben warfarin-embriopátia alakulhat ki (nasális hypoplasia, vizuális és idegrendszeri zavarok), a második és harmadik trimeszterben a magzati

vérzéses szövődmények veszélye a meghatározó. Ezért várandósság esetén az alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) az antikoaguláció biztonságos és ajánlott módja.

3.3.2.2 Fertőző ágensek – a TORCH-csoport

A TORCH-mozaikszó (Toxoplasma, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex) a legfontosabb teratogén fertőző ágensek emlékeztető-csoportosítása.

Toxoplasma gondii: macskaürülékből vagy nyers hústól eredő fertőzés. Ha az anya a várandósság alatt fertőződik első alkalommal, 40% a magzati átterjedés kockázata. A magzatra való átvitel a harmadik trimeszterben a leggyakoribb, a legsúlyosabb károsodás (chorioretinitis, hydrocephalus, intrakraniális kalcifikáció) viszont az első trimeszterben szerzett fertőzés után alakul ki.

Egyéb ("Others"): ide tartozik a szifilisz (Treponema pallidum), a varicella-zoster vírus, a HIV, a Zika-vírus (mikrokefáliával és agykortex fejlődési zavarral összefüggő vírus, epidémiás megjelenése 2015–2016-ban döbbenetes hírverést kapott), és a szülés körüli B-csoportú streptococcus (GBS) – utóbbi ugyan nem teratogén, de súlyos neonatális szepszist okozhat.

Rubeola-vírus: az első 8–10 hétben elszenvedett anyai infekció esetén a magzati érintettség >90%. Jellemzői: szív (nyitott Botallo-vezeték, pulmonális stenosis), szem (kataraka, glaukóma), belső fül (szenzoneurális süketség) rendellenességei és értelmi visszamaradás. A védőoltás általánossá válásával a rubeola-embriopátia Magyarországon ritka, de importált esetek előfordulnak.

Cytomegalovirus (CMV): a leggyakoribb congenitalis vírusfertőzés (élve születések kb. 0,5–1%-a). A fertőzött újszülöttek körülbelül 10–15%-a mutat tüneteket születéskor, és közülük mintegy minden másodiknál marad vissza tartós károsodás (halláscsökkenés, értelmi fogyatékosság); a tünetmentesen fertőzöttek 10–15%-ánál is kialakulhat késői szenzoneurális hallásvesztés. Nem létezik hatékony vakcináció, így a preventív stratégia, vagyis a várandós nők higiéniás edukációja (különösen kisgyermekek körüli gondozás esetén) lehet célravezető.

Herpes simplex vírus (HSV): a transplacentalis terjedés ritka; a legveszélyesebb a szülőcsatornán át bekövetkező intrapartum átvitel, különösen primer genitalis herpesz esetén. Súlyos neonatális herpesz (encephalitis, disszeminált betegség) akár halálos is lehet. Primer genitális herpesz a szülés előtt 6 héten belül császármetszés indikációját jelenti.

3.3.2.3 Fizikai tényezők

Ionizáló sugárzás: a fejlődési rendellenességek küszöbdózisa kb. 100 mGy; ez alatt (a diagnosztikus röntgenvizsgálatok dózisa általában < 5 mGy) a teratogén kockázat elhanyagolható. Nagyobb dózisoknál növekedési elmaradás, microcephalia és értelmi fogyatékosság fordulhat elő. Az idegrendszer a 8–15. várandóssági héten a legérzékenyebb (az idegsejtek vándorlásának kritikus szakasza).

Hipertermia: a tartósan magas anyai maghőmérséklet (> 38,5–39 °C) velőcső záródási zavarokat okozhat; forróvizes fürdés (vagy szauna), lázas betegség az első trimeszterben fokozza a kockázatot.

3.3.2.4 Anyai betegségek

Cukorbetegség (diabetes mellitus): rosszul beállított perikoncepciós vércukorszint esetén (magas HbA1c) a veleszületett szívhibák, velőcső záródási zavarok és a kaudális regressziós szindróma (sacralis agenézis) kockázata 4–6-szorosára nő az általános populációhoz képest. Gondosan beállított vércukorkontroll (lehetőleg a fogantatás előtti három hónapban elkezdve) a kockázatot lényegesen csökkenti.

Fenilketonúria (PKU): a kezeletlen anyai hyperfenilalaninaemia miatt a magzatba jutó fenilalanin magzati mikrokefáliát, értelmi visszamaradást és szívrendellenességet okoz. Ezért a PKU-s anyáknak a várandósság előtt és alatt szigorú fenilalanin-szegény étrendet kell tartaniuk.

Pajzsmirigy-zavarok: anyai hypothyreosis (jódhiány, Hashimoto-thyreoiditis) a magzati idegrendszeri fejlődést veszélyezteti; a magzat saját pajzsmirigye a 10–12. hétig nem termel elegendő hormont, addig az anyai T4 a kritikus neuronális fejlődési folyamatok hormonális okaként. Súlyos, kezeletlen anyai hypothyreosis mentális visszamaradáshoz és kretinizmushoz vezet.

3.3.3 Multifaktoriális öröklődés és a gén–környezet kölcsönhatás

Az eddig tárgyalt mendelizáló betegségek viszonylag egyszerű, egygénes okra vezethetők vissza. A veleszületett fejlődési rendellenességek és a komplex felnőttkori betegségek (szív- és érrendszeri betegségek, cukorbetegség, pszichiátriai kórfolyamatok) döntő hányada azonban multifaktoriális: a fenotípust egyszerre sok gén (poligénes komponens) és a környezeti hatások együttese alakítja ki.

3.3.3.1 A multifaktoriális modell

A multifaktoriális modell azt feltételezi, hogy egy adott egyén fenotípusos helyzetét egy képzeletbeli „fogékonyság-skálán" (liability scale) mérjük, amelyen egy bizonyos küszöb felett már megjelenik a betegség. Ez a fogékonyság részben genetikai (sok kis hatású variáns összege), részben környezeti. Az egypetéjű ikrek egyezési aránya (konkordancia) általában 30–60% multifaktoriális betegségekben, míg egygénes betegségben közel 100%.

Az ismétlődési kockázat meghatározásánál empirikus adatokat használunk (mivel a tényleges géneket ritkán ismerjük mind). Néhány fontos tapasztalati összefüggés: (1) Az ismétlődési kockázat az érintett személlyel való rokonság fokával csökken. (2) Ahol a betegség az adott nem ritkábban érintett tagjánál jelenik meg (pl. a pylorus-stenosis fiúkban 5-szörösen gyakoribb, mint lányokban), ott az érintett lányok szüleinek magasabb az ismétlődési kockázata – Carter-hatás. (3) Minél több érintett van a családban, annál magasabb a kockázat.

Veleszületett fejlődési rendellenességek körében multifaktoriális az ajak-szájpad hasadék (ajak- és szájpadhasadék), a velőcső záródási zavarai (spina bifida, anencephalia), egyes veleszületett szívhibák, a pylorus-stenosis és a csípőficam.

3.3.3.2 GWAS és poligénes kockázati pontszámok

A genomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) lehetővé tették, hogy összességükben több ezer olyan közönséges variánst azonosítsunk, amelyek egyenként kicsiny, összességükben azonban számottevő hatással bírnak. Az egyes variánsok hatásnagyságát összegezve születnek a poligénes kockázati pontszámok (polygenic risk score, PRS), amelyek egyre nagyobb szerephez jutnak a személyre szabott egészségügyi kockázatbecslésben. Bár a PRS jelenleg a prenatális rutin-szűrésbe nem épült be, kutatási eszközként és bizonyos betegségkockázat-becslő algoritmusokban már alkalmazzák.

3.3.4 Epigenetikai mechanizmusok és fejlődési szindrómák

Az epigenetika (görög: epi = felül, mellé) a DNS-szekvencia megváltozása nélkül zajló, örökíthető génexpresszió-módosításokat tanulmányozza. A fejlődő embrió génjei nem mindig aktívak: az epigenetikai programozás dönti el, hogy melyik sejttípusban, mikor és milyen mértékben fejeződik ki egy adott gén. Ezek a szabályozási rétegek az embrionális fejlődés egészét átszövik, és zavaruk fejlődési szindrómák és növekedési rendellenességek kialakulásához vezet.

3.3.4.1 DNS-metiláció

A DNS-metiláció a citozin bázisok 5-metilcitozinná alakítása, amely főként a CpG-dinukleotidokon (szomszédos citozin-guanin párok) következik el, DNS-metiltranszferázok (DNMT) segítségével. A metilált promoterek általában a génátiratot gátolják; a metiláció a „csendes" gének epigenetikai jelölése. A metiláció mintázata a zigóta és a korai embrió reprogramozási szakaszaiban részben törlődik és újraíródik, hogy biztosítsa az ivarsejtekre jellemző metilációs minta helyett az egyes sejttípusokra jellemző szövetspecifikus mintát.

3.3.4.2 Hiszton-módosítások

Ahogy korábban láttuk, a DNS nukleoszómákba csomagolódik: a hisztonok köré tekeredett DNS-struktúra lazaságától (eukromatin) vagy szorosságától (heterokromatin) függ a génhozzáférhetőség. A hiszton farokrészek kovalens módosítása (acetiláció, metiláció, foszforiláció, ubiquitináció stb.) finomhangolja az egyes génrégiók hozzáférhetőségét. A hiszton-acetiláció általában a génexpresszió fokozásával jár; az acetiláció/deacetiláció egyensúlya hiszton-acetiltranszferázok (HAT) és hiszton-deacetilázok (HDAC) által kontrollált.

3.3.4.3 Nem kódoló RNS-ek

A humán genomnak csupán kb. 1,5%-a kódol fehérjéket; a fennmaradó rész nagy részéből nem kódoló RNS-ek (ncRNS) íródnak át. A mikroRNS-ek (miRNS) – rövid, 20–24 nukleotid hosszú ncRNS-ek – az mRNS-ek lebontását vagy transzlációjának gátlását irányítják, és számos fejlődési folyamatban kulcsszerepet játszanak. A hosszú nem kódoló RNS-ek (lncRNS) az imprinting, az X-kromoszóma inaktiváció (Xist lncRNS) és a transzkripciós szabályozás részesei.

3.3.4.4 Genomikus imprinting – szülőfüggő génkifejeződés

Az imprinting különleges epigenetikai jelenség: bizonyos gének esetén az expresszió kizárólag az anyai vagy kizárólag az apai allélon történik – a másik szülő alléljét az imprinting elnémítja. Az imprinted géneket metilációs jelölések és ncRNS-ek szabályozzák. Emberben kb. 100–150 imprinted gén ismert, amelyek döntő részben a magzati

növekedés és az anya–magzat táplálkozási konfliktus szabályozásában vesznek részt.

Prader–Willi-szindróma (PWS) és Angelman-szindróma (AS): *mindkét szindróma a 15q11–13-as régió érintettségével jár, de teljesen eltérő klinikai képet okoz, attól függően, hogy az apai vagy az anyai 15-ös kromoszóma érintett. PWS-ben az apai 15q11–13 régió hiányzik (deléció, uniparentális diszómia vagy imprinting-defektus révén) → jellemző kép: neonatális hipotónia, korai csecsemőkori táplálkozási nehézség, majd falánkság/elhízás, kicsi kéz és láb, hypogonadizmus, enyhe értelmi visszamaradás. AS-ben az anyai régió hiányzik → jellemző kép: súlyos értelmi visszamaradás, görcsrohamok, boldog, mosolygós viselkedés, minimális verbális kommunikáció (ezért kapta a „boldog baba" vagy „boldog bábu" szindróma elnevezést is).*
Beckwith–Wiedemann-szindróma (BWS): a 11p15-ös imprinted régió zavara (elsősorban az IGF2 és H19 gének), amely fokozott magzati növekedéssel (makroszómia), makroglosszával, omphalocele-lel és fokozott Wilms-tumor kockázattal jár. Mesterséges megtermékenyítési eljárásokhoz (ART) társuló imprintingzavarokkal összefüggésben fokozott BWS-előfordulást észleltek.

3.3.4.5 Uniparentális diszómia (UPD)

Uniparentális diszómiának nevezzük azt a ritka állapotot, amikor mindkét homológ kromoszóma ugyanattól a szülőtől származik. UPD kialakulhat trisomia megmentésből (trisomia rescue): ha egy triszómiás embrióból postzigotikusan elvész az extra kromoszóma, és ezáltal a maradék két homológ véletlenül azonos szülőtől maradt, UPD jön létre. Izodiszómiás UPD esetén (mindkét homológ azonos, azaz egy szülői kromoszóma két másolata van jelen) az AR betegségek kockázata is megnő, mivel a recesszív allél homozigóta formában jelenhet meg.

3.3.4.6 Epigenetika és a szülésznői gyakorlat

A fejlődési epigenetikai programozás nem csupán elméleti érdekesség: a perikoncepciónális táplálkozás (folsav, B12-vitamin, kolin), a dohányzás, az alkohol, a stressz és más anyai hatások az embrió epigenomját módosíthatják. A Barker-hipotézis – amelyet ma fejlődési programozásként vagy a DOHaD-elmélet (developmental origins of health and disease) keretében tárgyalunk – azt fogalmazza meg, hogy a méhen belüli környezet epigenetikai mechanizmusokon keresztül tartósan befolyásolja a születendő gyermek anyagcseréjét, immunrendszerét és szív-érrendszerét. Az így kialakult „fejlődési beállítódás" évtizedekkel később növelheti a 2-es típusú cukorbetegség, a magasvérnyomásbetegség, az elhízás és egyes immunológiai zavarok kockázatát. Mindez azt jelenti, hogy a várandósgondozás és a fogamzás előtti tanácsadás nem csupán az anya és az újszülött azonnali egészségét védi, hanem a születendő gyermek felnőttkori egészségére is érdemi hatással lehet — legyen szó az anyai táplálkozásról, a dohányzás elhagyásáról, a stresszkezelésről vagy a megfelelő testsúly eléréséről.

3.4 A fejezet összefoglalása

A sejtciklus négy fázisát (G_1, S, G_2, M) ellenőrzőpontok és ciklin–CDK komplexek szabályozzák. A mitózis két genetikailag azonos, diploid utódsejtet ad; a meiózis két egymást követő osztódással haploid ivarsejteket hoz létre, miközben a profázis I.-ben zajló crossing-over és a homológok véletlenszerű szétválása növeli a genetikai sokféleséget. Az oociták évtizedekig tartó diploténbeli nyugalma magyarázza, hogy a nondiszjunkció kockázata az anyai életkorral nő; következménye triszómia vagy monoszómia.

A mutációk skálája a pontmutációtól (misszensz, nonszensz, csendes) a kereteltolódáson, a splicing-hibán és a trinukleotid-ismétlések bővülésén át a kópiaszám-változásokig terjed. Az öröklődésmenetek – autoszomális domináns és recesszív, X-hez kötött, mitokondriális – ismerete a genetikai tanácsadás alapja.

A számbeli eltérések közül az élve születésig a 21-es, a 18-as és a 13-as triszómia, valamint a nemi kromoszómák aneuploidiái (Turner- és Klinefelter-szindróma) jutnak el; az aneuploidiák többsége korai vetéléssel végződik. A szerkezeti eltérések (deléció, duplikáció, inverzió, transzlokáció, izokromoszóma) kiegyensúlyozott formában tünetmentesek lehetnek, a hordozó utódaiban azonban vetélést vagy fejlődési rendellenességet okozhatnak. A Robertsoni transzlokáció a Down-szindróma családban ismétlődő formájának alapja.

A fejlődési rendellenességek többsége nem egygénes eredetű: teratogének (gyógyszerek, fertőző ágensek, fizikai tényezők, anyai betegségek) és multifaktoriális gén–környezet kölcsönhatások állnak a háttérben. A teratogén hatás az expozíció időpontjától, dózisától és a genetikai fogékonyságtól függ; a legérzékenyebb időszak az organogenezis, a fejlődés 3–8. hete.

Az epigenetikai mechanizmusok – DNS-metiláció, hisztonmódosítások, nem kódoló RNS-ek, genomikus imprinting – a bázissorrend megváltozása nélkül szabályozzák a génkifejeződést. Zavaraik (Prader–Willi-, Angelman- és Beckwith–Wiedemann-szindróma, uniparentális diszómia) és a fejlődési programozás (DOHaD) azt mutatják, hogy a várandósgondozás és a fogamzás előtti tanácsadás a születendő gyermek hosszú távú egészségére is hat.

3.4.1 Kulcsfogalmak

Sejtciklus / Ellenőrzőpont – Ciklin–CDK rendszer – Mitózis – Meiózis – Szinaptonemális komplex / Bivalens / Kiazma – Crossing-over (rekombináció) – Diktyotén – Nondiszjunkció / Anyai életkor – Aneuploidia / Poliploidia – Pontmutáció / Misszensz / Nonszensz – Kereteltolódásos mutáció – Kópiaszám-variáns (CNV) – Trinukleotid-ismétlés / Anticipáció – Autoszomális domináns / recesszív öröklődés – Penetrancia / Expresszivitás – X-hez kötött öröklődés – Mitokondriális öröklődés – Triszómia 21 / 18 / 13 – Turner-szindróma – Klinefelter-szindróma – Mozaikosság – Deléció / Duplikáció / Inverzió – Reciprok transzlokáció – Robertsoni transzlokáció – Teratogén / Kritikus periódus – „Minden vagy semmi" elv – TORCH – Magzati alkoholspektrumzavar (FASD) – Multifaktoriális öröklődés / Carter-hatás – DNS-metiláció – Hiszton-acetiláció – Genomikus imprinting – Prader–Willi- / Angelman-szindróma – Uniparentális diszómia – DOHaD

3.4.2 Ellenőrző kérdések

1. Sorolja fel a sejtciklus fázisait! Mi a szerepe az ellenőrzőpontoknak és a ciklin–CDK komplexeknek, és mi a G_1/S-ellenőrzőpont jelentősége?
2. Ismertesse a profázis I. öt alszakaszát! Melyikben zajlik a crossing-over, és miben különbözik a meiózis I. anafázisa a mitózis anafázisától?
3. Hogyan jön létre a nondiszjunkció? Miért növekszik a kockázata az anyai életkorral, és melyik meiotikus osztódásban gyakoribb?
4. Mi a különbség a misszensz, a nonszensz, a csendes és a kereteltolódásos mutáció között? Mit jelent az anticipáció a trinukleotid-ismétléses betegségekben?
5. Hasonlítsa össze az autoszomális domináns és recesszív öröklődést! Mi jellemzi az X-hez kötött recesszív betegségek átöröklését, és miért öröklődik a mitokondriális DNS kizárólag anyai ágon?
6. Milyen három mechanizmussal alakulhat ki Down-szindróma, és melyek a leggyakoribb kísérő betegségei? Miben tér el a transzlokációs forma ismétlődési kockázata a szabad triszómiáétól?
7. Miért csak a 21-es, a 18-as és a 13-as autoszomális triszómia jut el az élve születésig? Ismertesse a Turner- és a Klinefelter-szindróma fő jellemzőit!
8. Mi a különbség a kiegyensúlyozott és a kiegyensúlyozatlan szerkezeti kromoszóma-eltérés között? Miért

okozhat ismétlődő vetélést egy tünetmentes transzlokáció- vagy inverzióhordozó állapot?

9. Mitől függ a teratogén hatás? Mit jelent a „minden vagy semmi" elv és a kritikus periódus? Ismertesse a valproát, az alkohol és egy TORCH-kórokozó magzati hatásait!

10. Mi jellemzi a multifaktoriális öröklődést? Mi a genomikus imprinting, és hogyan magyarázza a Prader–Willi- és az Angelman-szindróma eltérő klinikai képét?

4 Molekuláris biológiai módszerek a szülészeti praxisban

ELISA – Western blot és immunhisztokémia – PCR, qPCR, RT-PCR – FISH – chromosomális microarray – NGS és NIPT – prenatális szűrőprogramok – invazív diagnosztika – génsebészet és genomszerkesztés – hordozószűrés – genetikai tanácsadás és a szülésznő szerepe

A modern szülészet egyre inkább támaszkodik molekuláris biológiai módszerekre: a prenatális szűréstől a fertőzések kimutatásán át az örökletes betegségek diagnosztikájáig szinte minden területen jelen vannak ezek az eljárások. A szülésznő nem laboratóriumi szakember – de a vizsgálatok indikációját, elvét és korlátait ismernie kell ahhoz, hogy a várandóst érthetően tájékoztassa, az eredményeket kontextusba helyezze, és a megfelelő irányítást elvégezze. Ez a fejezet azt a módszertani alapot fekteti le, amelyre a prenatális szűrés és a genetikai tanácsadás szülésznői gyakorlata épül.

A tárgyalt módszerek öt csoportba sorolhatók: immunológiai módszerek (ELISA, Western blot, immunhisztokémia), nukleinsav-alapú amplifikációs módszerek (PCR, qPCR, RT-PCR), citogenetikai módszerek (FISH, chromosomális microarray), szekvenálás-alapú módszerek (NGS, NIPT) és a prenatális szűrőprogramokban alkalmazott klinikai tesztek. A fejezet minden módszer esetén kitér az elvre, a főbb összetevőkre, a lépésekre és – legfontosabb – a szülészeti klinikai alkalmazásokra. Ezt követi a génsebészet és a genomszerkesztés áttekintése, majd a hordozószűrés, a genetikai tanácsadás és a szülésznő szerepének bemutatása.

4.1 Immunológiai módszerek

4.1.1 ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

4.1.1.1 Az elv és a főbb összetevők

Az ELISA (enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálat) az immunológiai diagnosztika legszélesebb körben alkalmazott módszere. Alapelve az antigén–antitest kötésen alapul: a kimutatandó molekula (antigén) egy specifikus antitesthez kötődik, és ezt a kötődést egy enzimreakció teszi láthatóvá és mérhetővé. A módszer nagy érzékenységű, automatizálható, és nagy szériában elvégezhető – ezért a rutin laboratóriumi diagnosztika gerincét alkotja.

Az ELISA négy alapkomponensből épül fel. Az antigén maga a kimutatandó molekula (pl. hCG, AFP, PAPP-A, vírusfehérje). Az elsődleges antitest (capture vagy primary antibody) az antigénhez specifikusan kötődik; ezt az antitestet vagy a vizsgálandó mintából magából kell kimutatni (pl. anti-D titer esetén), vagy maga fogja be az antigént (szendvics-ELISA). A másodlagos antitest az elsődleges antitesthez kötődik, és kovalensen kapcsolt enzimmel (leggyakrabban tormaperoxidáz, HRP, vagy alkalikus foszfatáz, AP) van jelölve. Végül a szubsztrát az enzim hatására mérhető színreakcióvá (pl. TMB → kék, majd stop-oldattal sárga) vagy fluoreszcenciává alakul, amelynek intenzitása arányos az antigén koncentrációjával.

4.1.1.2 A szendvics-ELISA lépései

A szülészeti rutin laboratóriumban leggyakrabban alkalmazott ELISA-típus a szendvics-ELISA, amelynek neve arra utal, hogy az antigén két antitest közé „préselődik". A folyamat öt lépésből áll.

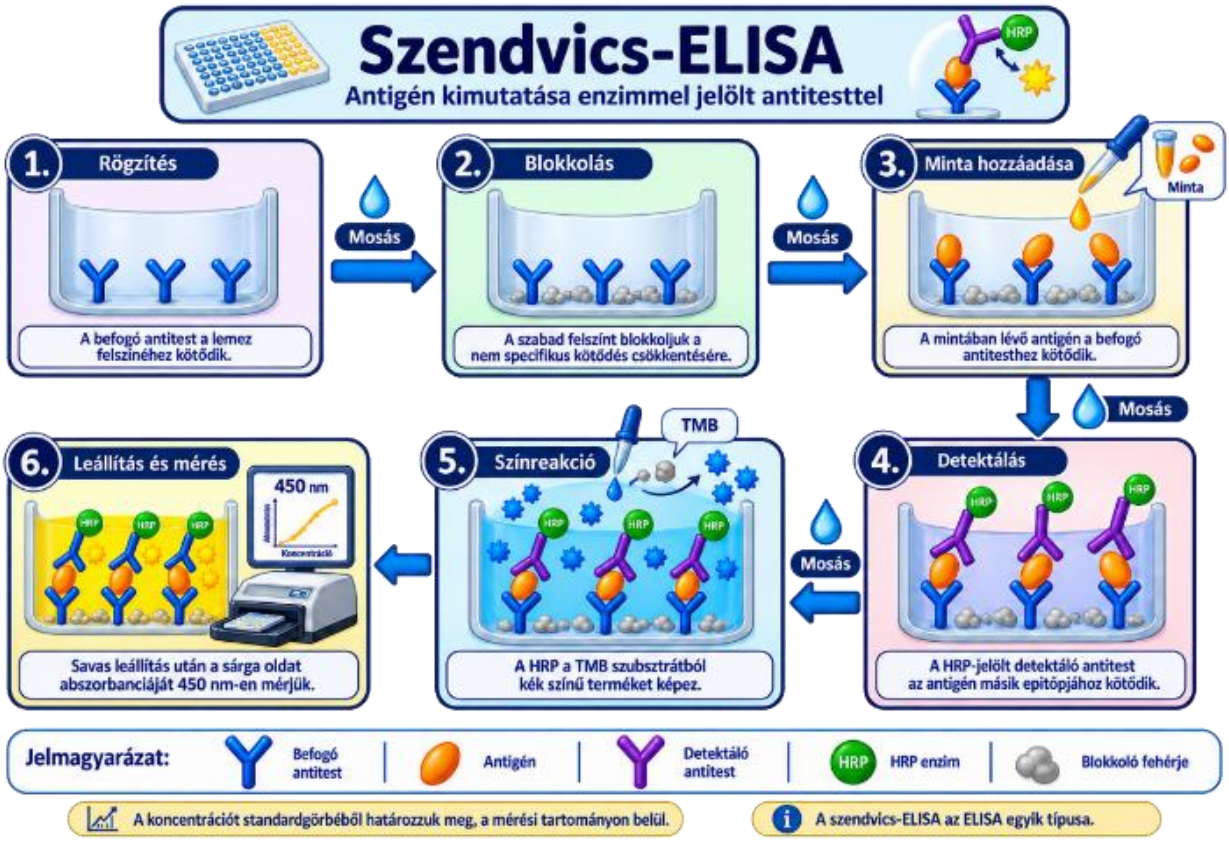
Bevonás (coating). A mikrotiter-lemez mélyedéseinek aljára egy elfogó antitest (capture antibody) kötődik passzív adszorpcióval (~4 °C, egy éjszakán át). Ez az antitest a célmolekula egyik epitópjára specifikus.

Blokkolás (blocking). A szabad kötőhelyeket BSA (szarvasmarha-szérumalbumin) vagy tejporoldat telíti, megakadályozva a nem-specifikus kötődést – amely különben hamis pozitív jelhez vezetne.

Minta-inkubáció. A vizsgálandó minta (szérum, vizelet, amnionfolyadék, stb.) rákerül a lemezre. A mintában lévő antigén a rögzített elfogó antitesthez kötődik. Mosást követően a le nem kötődött komponensek (PBS-Tween oldattal) eltávolítódnak.

Detektáló antitest. Az enzimjelölt másodlagos antitest rákerül: ez az antigén egy másik epitópjára kötődik, „bezárva" azt a két antitest közé. Újabb mosás következik.

Szubsztrát és leolvasás. Az enzim (HRP) átalakítja a TMB szubsztrátot – kék szín keletkezik, amelyet stop-oldattal sárga színre váltanak. A fotométer 450 nm hullámhosszon méri az abszorbanciát; a kalibrációs görbe alapján a koncentráció meghatározható.



4.1. ábra: A szendvics-ELISA módszer folyamatának főbb lépései. A lemezhez kötött befogó antitest megköti a minta antigénjét, ehhez enzimmel jelölt detektáló antitest kapcsolódik. A szubsztrát hozzáadása után kialakuló színreakció intenzitása arányos az antigén koncentrációjával.

4.1.1.3 Az ELISA típusai

A szendvics-ELISA mellett három további változat ismert, amelyek mindegyike más feladatra alkalmas. A direkt ELISA-ban az antigén közvetlenül kötődik a lemezhez, és egy enzimjelölt antitest köti meg azt közvetlenül – egyszerűbb, de kevésbé érzékeny. Az indirekt ELISA-ban egy elsődleges és egy enzimjelölt másodlagos antitest is részt vesz: elsősorban antitestszintek mérésére alkalmas (pl. anti-D titer, TORCH IgG/IgM meghatározása). A kompetitív ELISA-ban az ismert és az ismeretlen antigén verseng az antitesthez való kötődésért: minél magasabb az antigénkoncentráció a mintában, annál alacsonyabb lesz a jel – alacsony jel = magas koncentráció.

4.1.1.4 Szülészeti alkalmazások

Az ELISA a szülészeti laboratóriumi munka meghatározó eszköze. A legfontosabb alkalmazások az alábbiakban foglalhatók össze.

A humán chorionális gonadotropin (hCG) laboratóriumi mérése szendvics-ELISA elven történik; az otthoni várandóssági teszt ugyanezt az antitest-szendvics elvet alkalmazza tesztcsíkon, immunkromatográfiás gyorsteszt formájában. A szérum βhCG-szint az első trimeszteri kombinált szűrés nélkülözhetetlen eleme: emelkedett βhCG triszómia 21 (Down-szindróma) fokozott kockázatát, csökkent βhCG triszómia 18 (Edwards-szindróma) kockázatát jelzi. Ektópiás várandósságban a βhCG lassan és rendellenes mértékben emelkedik – ez a diagnózis egyik laboratóriumi kulcsa. Trophoblast-daganatokban (mola hydatidosa, choriocarcinoma) a βhCG szintje rendkívül magas, és a kezelés hatékonyságának nyomon követésére is alkalmas.

Az AFP (alfa-fetoprotein) mérése a második trimeszteri szűrés (15–20. hét) egyik pillére. Emelkedett AFP-szint nyitott neurális csőhibára (spina bifida aperta, anencephalia) vagy hasfali defektusra (gastroschisis, omphalocele) utalhat; csökkent AFP triszómia 21 kockázatát jelzi.

A PAPP-A (várandóssággal kapcsolatos plazmafehérje A) az első trimeszteri kombinált szűrés (11–14. hét) másik kulcsbiomarkere. Csökkent PAPP-A triszómia 21 fokozott kockázatát, nagyon alacsony PAPP-A intrauterin növekedési visszamaradás (IUGR) és preeklampsia kockázatát jelzi.

Az sFlt-1/PlGF arány az angiogén egyensúly felbillentésének markere: az sFlt-1 anti-angiogén, a PlGF pro-angiogén fehérje. Az arány >38 preeklampsia fokozott kockázatát,

>85 valószínű preeklampsiát jelez. ELISA-alapú mérése tüneteket mutató várandósokban a kórházi felvétel szükségességének megítélésében is döntő segítséget nyújt.

Klinikai emlékeztető – a quad-teszt: *A második trimeszteri szűrésben alkalmazott quad-teszt négy biomarkert mér, mind ELISA-alapon: AFP, szabad βhCG, szabad ösztriol (uE3) és inhibin-A. Triszómia 21 esetén jellemző mintázat: csökkent AFP, emelkedett βhCG, csökkent uE3, emelkedett inhibin-A. Az eredményeket anyai kor és várandóssági kor figyelembevételével kockázati valószínűséggé alakítják.*

4.1.2 Western blot

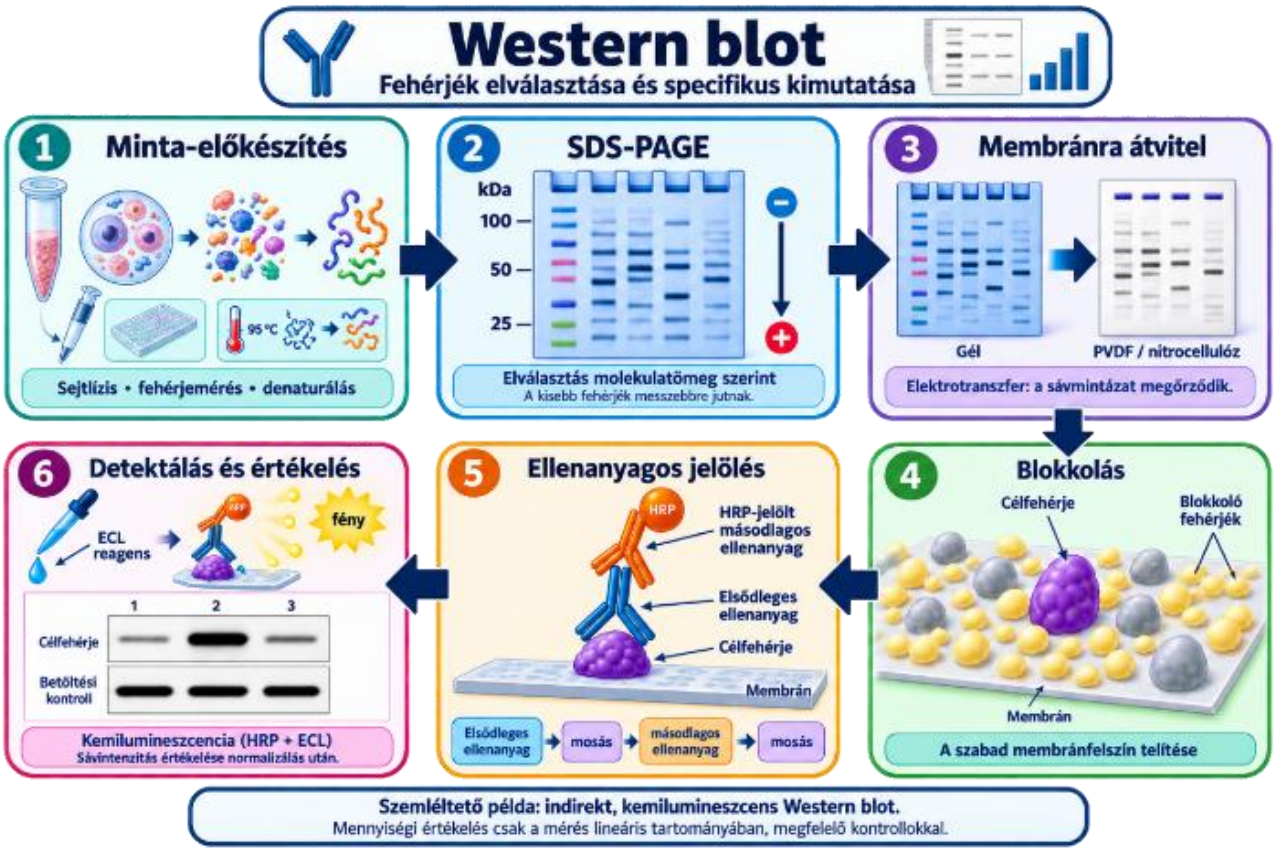
A Western blot (immunoblot) fehérjék molekulatömeg szerinti elkülönítésére és azonosítására alkalmas módszer. Első lépése az SDS-PAGE (nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid-gélelektroforézis): az SDS-vel denaturált, negatív töltésű fehérjéket az elektromos tér a poliakrilamid-gélen a molekulatömeg alapján elválasztja (kisebb fehérje gyorsabban vándorol). A gélen szétválasztott fehérjéket nitrocellulóz- vagy PVDF-membránra elektrotranszferálják, ahol blokkolást és antitestfestést követően a célmolekula kémiai lumineszcens reakcióval (ECL) láthatóvá válik.

Szülészeti vonatkozásban a Western blot hagyományosan a HIV megerősítő tesztjeként ismert leginkább. Kutatási célokban placentáris fehérjék expressziójának vizsgálatára is alkalmazzák.

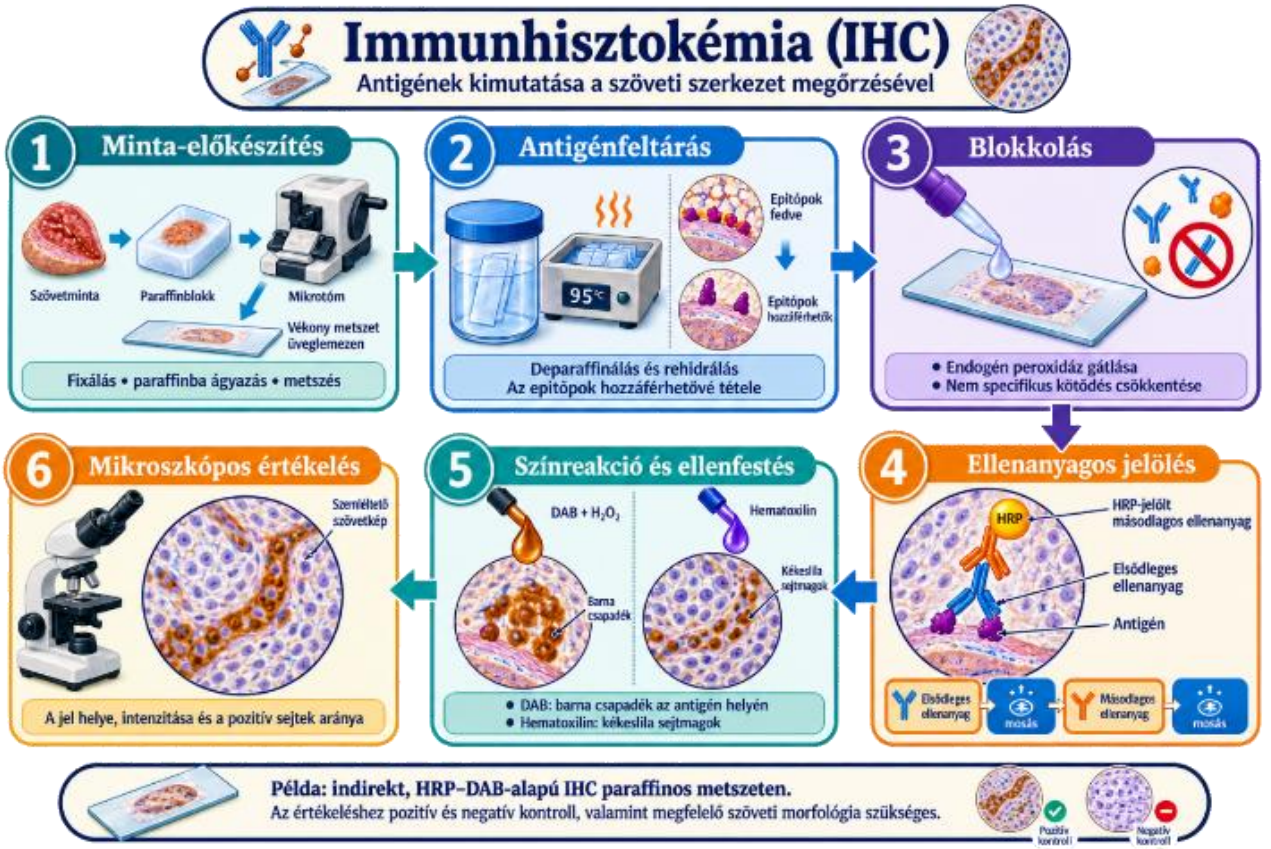
4.1.3 Immunhisztokémia (IHC)

Az immunhisztokémia (IHC) szöveti metszetekben azonosítja specifikus fehérjéket antitest-jelöléssel, kombinálva a morfológiai és a molekuláris információt. Fixált, paraffinba ágyazott szöveten (pl. placentaszövet, méhnyálkahártya, méhnyakbiopszia) végzik. A célmolekula helyén DAB (3,3′-diaminobenzidin) festékkel barna, vagy AEC-vel piros csapadék képződik, amely fénymikroszkópon értékelhető.

Szülészeti és nőgyógyászati alkalmazásban az IHC meghatározó szerepet tölt be a placenta patológiájában (trophoblast-markerek: hPL, hCG, CK7), a mola hydatidosa diagnosztikájában (p57 imprinted fehérje expresszió – komplett mola esetén hiányzik), valamint a preeklampsia-kutatásban. A méhnyakrák és az endometriális daganatok diagnosztikájában az IHC a Lynch-szindróma szűrésére is alkalmas (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 expresszió elvesztése).



4.2. ábra: A Western Blot módszer lépései. A fehérjéket gélelektroforézissel méret szerint választják el, membránra viszik át, majd specifikus antitestekkel azonosítják. A módszer a fehérje jelenlétét és hozzávetőleges molekulatömegét egyaránt kimutatja.



4.3. ábra: Az immunhisztokémiai vizsgálat vázlatos lépéssorozata. A szövetmetszet antigénjéhez specifikus primer antitest kötődik, ezt enzimmel jelölt szekunder antitest ismeri fel. A színreakció fénymikroszkópban láthatóvá teszi az antigén szöveti elhelyezkedését.

4.2 Nukleinsav-alapú amplifikációs módszerek

4.2.1 PCR – Polimeráz láncreakció

4.2.1.1 Az elv és a főbb összetevők

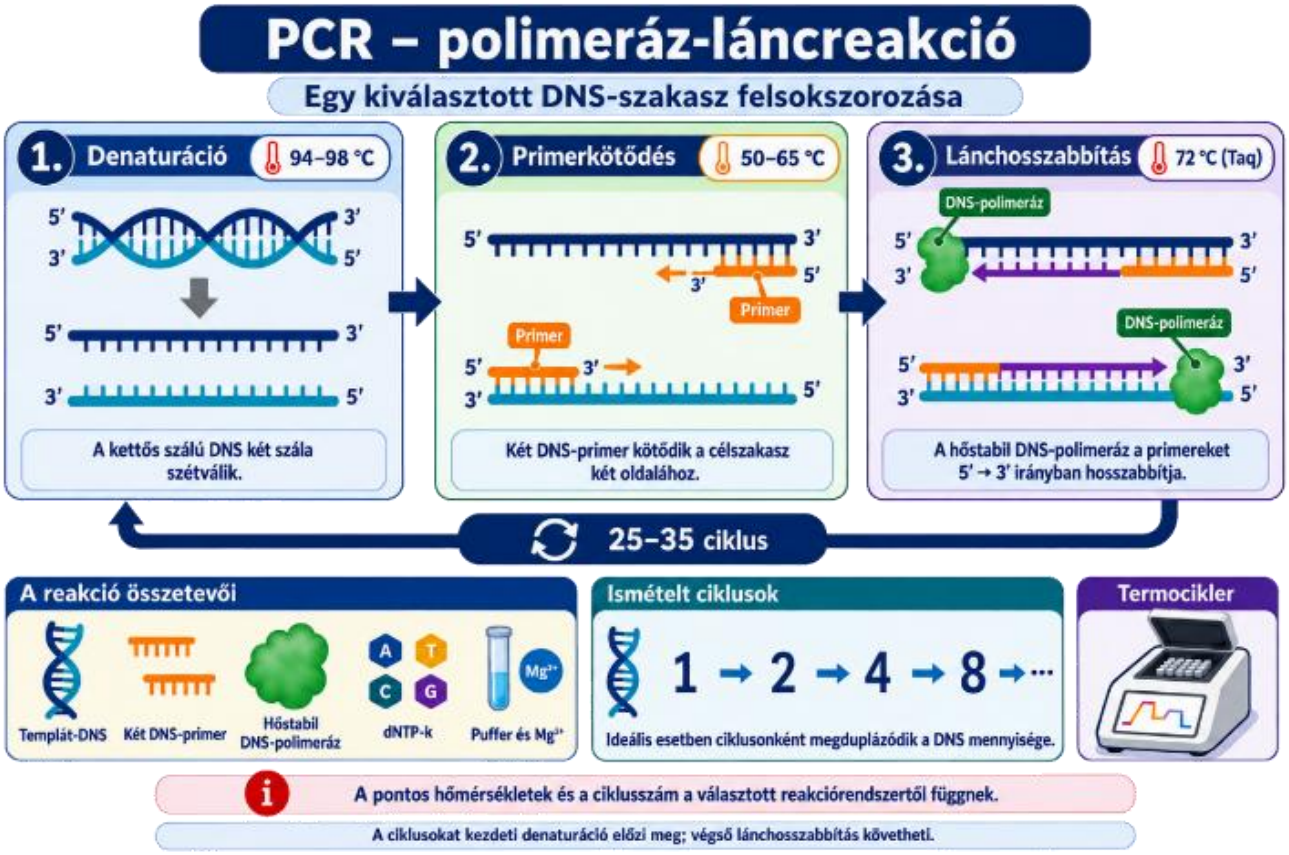
A Polymerase Chain Reaction (PCR, polimeráz láncreakció) egy specifikus DNS-szakasz in vitro, exponenciális sokszorozásának módszere. Kary Mullis fejlesztette ki 1983-ban, amelyért 1993-ban Nobel-díjat kapott. A PCR lényege: ha egy DNS-templátból csupán néhány kópia áll rendelkezésre, a reakció akár 10^9-szeres mennyiségű másolatot képes létrehozni 30 ciklus alatt – elegendőt ahhoz, hogy a termék gélelektroforézissel vagy fluoreszcenciával kimutatható legyen.

Egy PCR-reakciókeverék hat alapkomponenst tartalmaz. A templát DNS a vizsgálandó minta nukleinsava – lehet genomiális DNS, vírus-DNS, vagy cDNS (RT-PCR esetén). A primerek rövid (~20 nukleotid), szintetikus oligonukleotidok, amelyek a célszekvencia két végéhez kötődnek: az egyik az egyik DNS-szálhoz (forward primer), a másik a komplementer szálhoz (reverse primer), így a két primer egymás felé irányuló szintézist indít. A Taq DNS-polimeráz egy hőstabil enzim (a Thermus aquaticus termofil baktériumból), amelynek optimuma ~72 °C, és a 94–96 °C-os denaturációs hőmérsékletet is ép aktivitással éli túl. A dNTP-k (dezoxiribonukleotid-trifoszfátok: dATP, dCTP, dGTP, dTTP) az új DNS-szál építőkövei. Az $MgCl_2$ a Taq polimeráz kofaktora; koncentrációja befolyásolja az amplifikáció hatékonyságát és specifikusságát. A puffer optimális pH-t és ionerősséget biztosít.

4.2.1.2 A három fő lépés ciklusonként

Denaturáció (~94–96 °C, 30 mp). Magas hőmérsékleten a kettős szálú DNS szétválik egyszálú templátokká, mivel a hidrogénkötések felszakadnak. A teljes szétváláshoz minden egyes ciklusban szükség van erre a lépésre.

Primer kötődés / annealing (~50–65 °C, 30 mp). Hűtés során a primerek komplementer szekvenciájuk alapján a templátszálhoz kötődnek. Az annealing hőmérsékletét a primerek olvadási hőmérsékletéhez (Tm) igazítják, annál néhány fokkal alacsonyabbra választva. A Tm a primerek hosszától és GC-tartalmától függ: a G–C pár három hidrogénkötéssel erősebben kötődik, ezért a GC-gazdag primerek Tm-je magasabb. Túl alacsony annealing hőmérséklet nem-specifikus termékeket hoz létre; túl magas hőmérsékleten a primerek nem kötnek.



4.4. ábra: A polimeráz láncreakció (PCR) működésének elve. Egy ciklus a denaturációból (~95 °C), a primerkötődésből (~55–65 °C) és a lánchosszabbításból (~72 °C) áll. A célszekvencia mennyisége ciklusonként elméletileg megkétszereződik.

Elongáció (~72 °C, ~1 perc/kb). A Taq polimeráz a primer szabad 3′-OH végétől kiindulva 5′→3′ irányban szintetizálja az új DNS-szálat. A lépés időtartama a célszekvencia hosszától függ: általában kb. 1 perc/1000 bázispár.

Az első ciklus végén két kettős szálú molekula található; minden ciklus megduplázza a mennyiséget. Az amplikon (a két primer közötti, azokat is magában foglaló szakasz) exponenciálisan szaporodik, míg a hosszabb, nem-specifikus termékek csak lineárisan. Általában 25–40 ciklust alkalmaznak, ami ~10^6–10^9-szeres amplifikációnak felel meg.

4.2.2 Valós idejű PCR (qPCR) és RT-PCR

4.2.2.1 qPCR – kvantitatív, valós idejű PCR

A hagyományos PCR kvalitatív (a célszekvencia jelenlétének meglétét vizsgálja) vagy szemikvantitatív (agarózgélen sávintenzitás alapján becsülhető). A valós idejű PCR (qPCR, real-time PCR) ezzel szemben az amplifikációt a reakció alatt, fluoreszcenciás jelöléssel folyamatosan követi nyomon, így kvantitatív eredményt ad. A méréstechnikák két fő típusa ismert.

Az interkaláló festékek (pl. SYBR Green) nem szekvenciaspecifikus módszer: a festék a keletkező kettős szálú DNS-be interkalál, és annak mennyiségével arányos fluoreszcenciát bocsát ki. Olcsó, egyszerű, de fajlagossága korlátozott. A TaqMan próba ezzel szemben szekvenciaspecifikus: a primerekkel egyidejűleg egy oligonukleotid-próba is kötődik a célszekvenciához, amelyen egy fluoreszcens riportmolekula és egy quencher (csillapító) találhatók egymás közelében. Az elongáció során a Taq polimeráz 5′→3′ exonukleáz aktivitása széthasítja a próbát, a riporter és a quencher elszakad egymástól – fluoreszcens jel keletkezik. Minden keletkező amplikonra egy jelmolekula jut.

Mindkét módszer esetén a kulcsparaméter a Ct-érték (threshold cycle, küszöbciklus): az a ciklus, amelynél a fluoreszcencia meghaladja a háttérszintet. Alacsony Ct = sok kiindulási templát (a jel korán éri el a küszöböt); magas Ct = kevés templát. A Ct-értékekből standard-görbe vagy ΔΔCt módszerrel abszolút vagy relatív kópiaszám, illetve génexpresszió számítható.

4.2.2.2 RT-PCR – reverz transzkriptáz PCR

Az RT-PCR RNS-kimutatásra alkalmas. Első lépése a reverz transzkripció: a reverz transzkriptáz enzim (egy virális RNS-függő DNS-polimeráz) az RNS-ről komplementer DNS-t szintetizál. Ezt követi egy normál PCR a cDNS-en. A módszer alkalmazható vírus-RNS kimutatására (pl. SARS-CoV-2, HIV), és génexpresszió vizsgálatára (pl. melyik gének fejeződnek ki a placentában preeklampsiában).

Szülészeti PCR-alkalmazások: *GBS (B-csoportú Streptococcus) szűrés: a 35–37. várandósági héten vaginális/rektális swabból vett minta PCR-alapú NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) módszerrel vizsgálható – gyorsabb eredményt ad, mint a tenyésztés, bár egyes centrumokban a kultúra még az arany standard. GBS-pozitivitás esetén intrapartum penicillin-profilaxis szükséges. TORCH-fertőzések: CMV, HSV, Toxoplasma, Parvovírus B19 – PCR amnionfolyadékból vagy magzati vérből. Chlamydia trachomatis / Neisseria gonorrhoeae szűrése várandósságban NAAT-módszerrel (PCR-alapú). Trombofília-genetika: FV Leiden (rs6025), Protrombin G20210A (rs1799963) – allélspecifikus PCR. cfDNS mennyiség meghatározása: NIPT előkészítéseként a magzati frakció qPCR-ral is mérhető.*

4.3 Citogenetikai módszerek

4.3.1 FISH – Fluoreszcens In Situ Hibridizáció

4.3.1.1 Az elv

A Fluorescence In Situ Hybridization (FISH, fluoreszcens in situ hibridizáció) egy citogenetikai módszer, amely fluoreszcens festékkel jelölt DNS-próbákat (probe-okat) alkalmaz specifikus kromoszóma-szekvenciák azonosítására a sejtben vagy a kromoszómán belül. A módszer alapelve a Watson–Crick komplementaritás: a jelölt, egyszálú próba a komplementer célszekvenciához hibridizál, és a kialakult kettős szál fluoreszcens mikroszkóppal láthatóvá válik. Az egyes fluoreszcens jelek – pontok vagy szignálok – megszámlálásával meghatározható, hány kópiája van az adott szekvenciának az adott sejtben.

4.3.1.2 A FISH lépései

Mintaelőkészítés. A sejteket (amniocentézisből, chorionboholy-mintavételből, perifériás vérből) tárgylemezre fixálják.

Denaturáció. A sejtmagi DNS és a próba egyszálúvá válik hőkezelés és formamid hatására.

Hibridizáció. A fluoreszcensen jelölt egyszálú próba 37 °C-on, több órán át inkubálódik a célszekvenciával – közben a komplementer szekvenciákhoz kötődik.

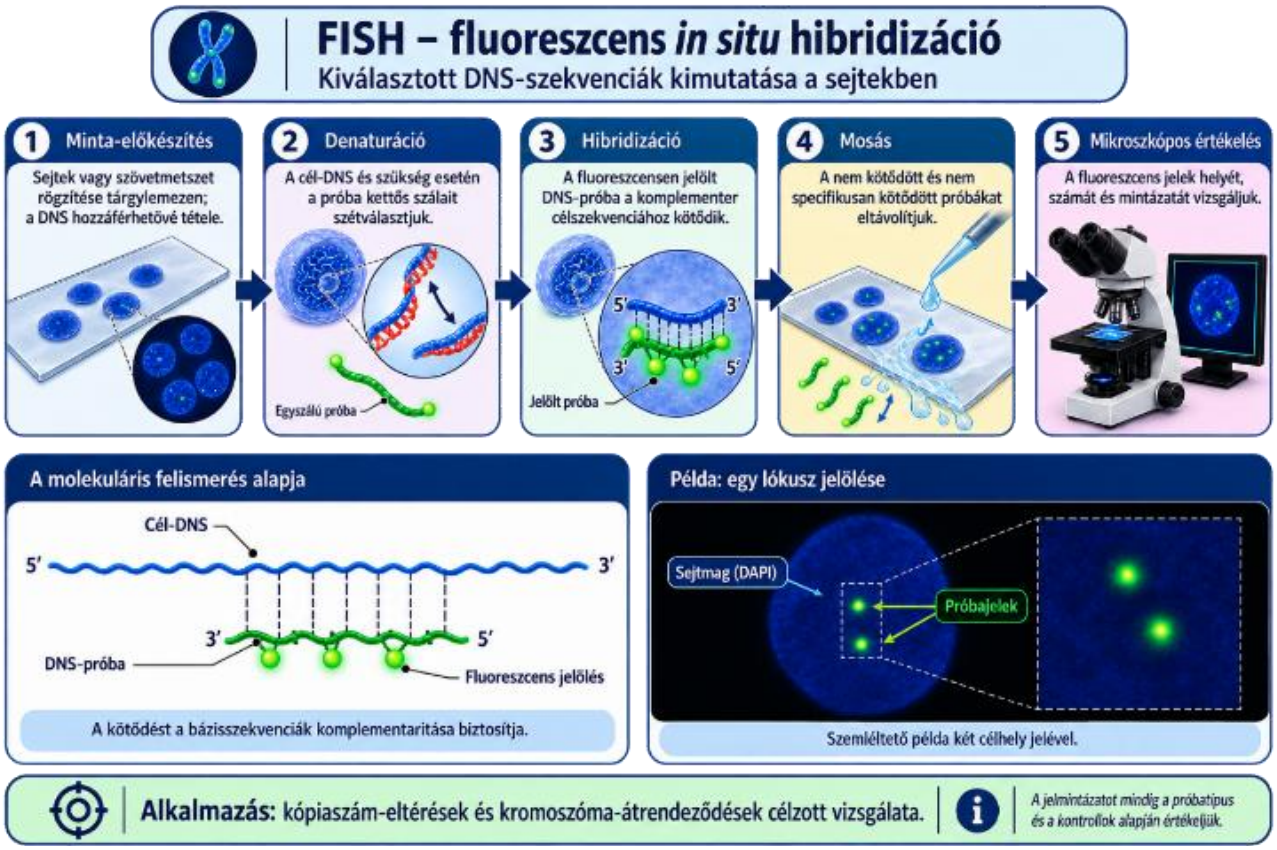
Mosás és kiértékelés. A nem-kötődött próba eltávolítása után fluoreszcens mikroszkóp alatt számolják meg a szignálokat: normál diploid sejt egy adott kromoszómaspecifikus próbánál 2 szignált ad; triszómia esetén 3, monoszómia esetén 1 látható.

4.3.1.3 A próbatípusok

A centromer-próba (CEP, centromere enumeration probe) a kromoszóma centromérikus régiójához kötődik, és a leggyakoribb aneuploidia-szűrésre alkalmas. A lókusz-specifikus próba (LSI, locus-specific identifier) egy adott gén vagy régiót céloz meg; deléciók és amplifikációk kimutatására, valamint specifikus szindrómák azonosítására alkalmas. A szubtelomérikus próba a kromoszómasapkák közelében lévő szekvenciákat detektálja; strukturális aberrációk felderítésére használatos.

4.3.1.4 FISH a szülészetben

A gyors prenatális FISH (interfázis FISH) az amniocentézis-sejtek vagy CVS-minta vizsgálatára alkalmas; eredmé-



4.5. ábra: Kromoszóma-szekvencia azonosítása FISH módszerrel. A fluoreszcens festékkel jelölt DNS-próba a komplementer kromoszómaszakaszhoz hibridizálódik, így fluoreszcens mikroszkópban kimutatható a szekvencia jelenléte, hiánya vagy kópiaszáma.

nye 24–48 óra alatt rendelkezésre áll – szemben a klasszikus kariogrammal, amely 2–3 hetet vesz igénybe. A szülészetben rutinszerűen vizsgált kromoszómák: 13, 18, 21, X és Y – ezek az élettel összeegyeztethető aneuploidia-szindrómák leggyakoribb forrásai. A FISH hátránya, hogy csak a vizsgált próbáknak megfelelő eltéréseket mutatja ki; más, nem vizsgált rendellenességek észrevétlenek maradnak. Egyes szindrómák diagnosztikájában nélkülözhetetlen: a DiGeorge-szindróma 22q11.2 deléciójának, a Prader–Willi- és Angelman-szindróma 15q11 deléciójának igazolása FISH-sel (LSI-próba) elvégezhető.

4.3.2 Chromosomális microarray (CMA / aCGH)

A chromosomális microarray (CMA, más nevén aCGH – array Comparative Genomic Hybridization) teljes genomszintű kópiaszám-eltérések (CNV – copy number variants) kimutatásra alkalmas módszer. Míg a hagyományos kariogram csak ~5–10 Mb-nál nagyobb eltéréseket mutat ki, a FISH pedig csak a próbával megcélzott régiót vizsgálja, a microarray akár 50–100 kb felbontással képes deléciók és duplikációk azonosítására az egész genomban.

A módszer elve: a vizsgálandó és egy referencia-DNS mintát különböző fluoreszcens festékkel jelölnek, majd mindkettőt egy oligonukleotid-próbákat tartalmazó chipre hibridizálják. Az egyes próba-pozíciók fluoreszcencia-intenzitás-aránya jelzi, hogy a vizsgált minta az adott régióban deléciót (alacsonyabb jel), normál kópiaszámot (arány = 1) vagy duplikációt (magasabb jel) mutat.

A chromosomális microarray különösen indikált ultrahanggal észlelt strukturális eltérés esetén (akkor is, ha a kariogram normális) és ismeretlen etiológiájú fejlődési rendellenességben; a vizsgálat az amniocentézis vagy a CVS mintájából végezhető el. Ismétlődő vetélésben a vetélési szövet vizsgálatára is alkalmas. Lényeges korlátja, hogy kiegyensúlyozott transzlokációkat (ahol nem vész el genetikai anyag) és alacsony fokú mozaikosságot nem mutat ki.

FISH vs. microarray a szülészeti praxisban: *A gyors FISH 24–48 óra alatt ad eredményt a leggyakoribb aneuploidákra (13, 18, 21, X, Y), míg a microarray teljes genomszintű CNV-analízist végez, amelynek eredménye 5–10 munkanapot vesz igénybe. A két módszer komplementer: ahol a FISH negatív, de súlyos ultrahangeltérés áll fenn, a microarray képes azonosítani az apró, submikroszkopikus deléciót vagy duplikációt. A szülésznő feladata: egyértelmű tájékoztatás arról, melyik módszer mit mutat ki és mit nem.*

4.4 Szekvenálás-alapú módszerek és a NIPT

4.4.1 NGS – Next Generation Sequencing

4.4.1.1 Az elv és a munkafolyamat

A Next Generation Sequencing (NGS, másodgenerációs szekvenálás) egyetlen reakcióban, párhuzamosan sok millió DNS-fragmentum szekvenciáját határozza meg. Ez tette lehetővé a teljes genomon átnyúló vizsgálatokat, a NIPT-et és a célzott génpanel-vizsgálatokat, amelyek az egyszerre 1–2 gén szekvenálásán alapuló Sanger-módszernél összehasonlíthatatlanul nagyobb kapacitással dolgoznak.

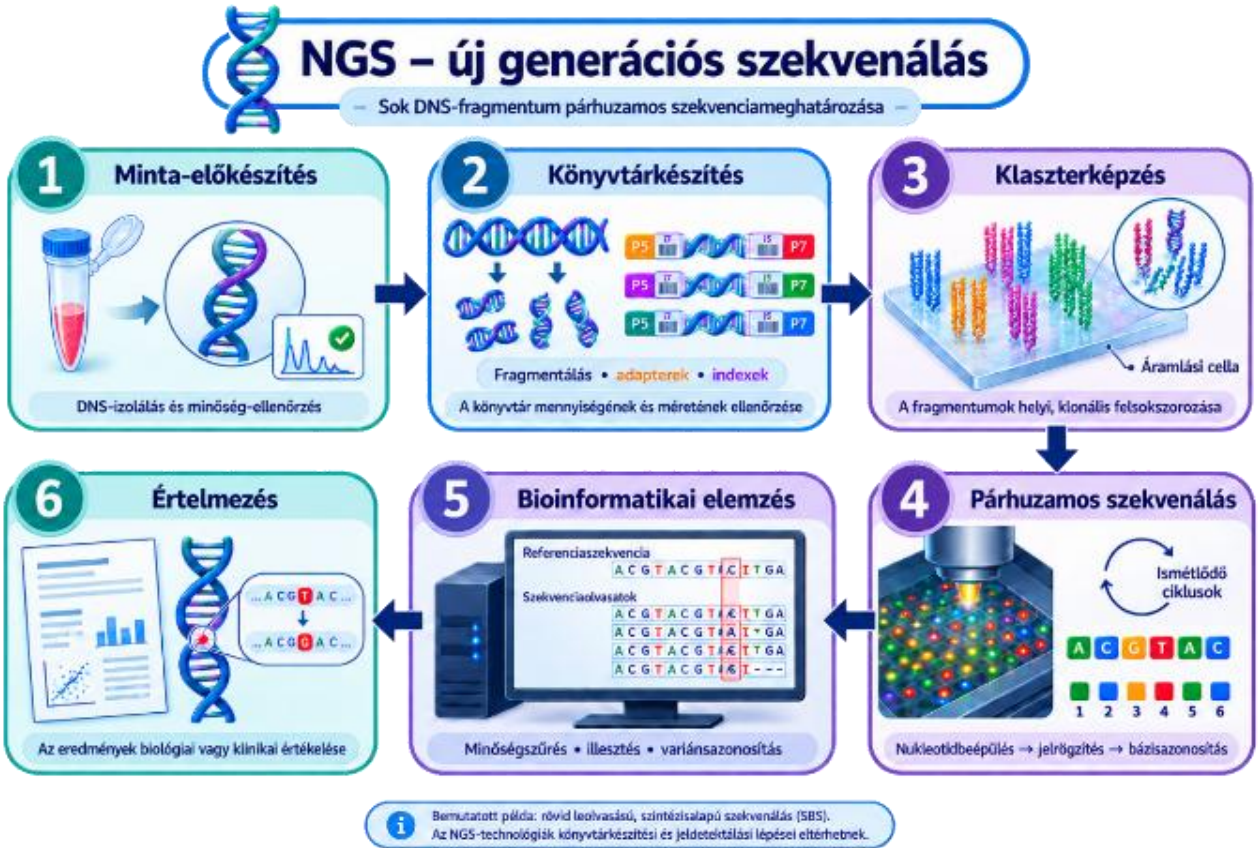
A DNS-extrakció után könyvtárkészítés (library preparation) következik: a DNS-t ~150–300 bp hosszú töredékekre aprítják, majd a fragmentumok végeihez szekvencia-adaptereket kapcsolnak. Az adapterek teszik lehetővé a klonális amplifikációt (pl. bridge PCR az Illumina-platformon, ahol a DNS-fragmentumok a flow cell felszínéhez kötött komplementer oligonukleotidokhoz hibridizálnak és amplifikálódnak). A szekvenálás az Illumina SBS (Sequencing by Synthesis) elve szerint fluoreszcensen jelölt, reverzibilisen blokkolható nukleotidok beépülésével zajlik: a polimeráz minden egyes ciklusban beépít egy jelölt nukleotidot, amelyet képalkotással detektálnak, majd a blokkolást feloldják. A bioinformatikai elemzés során a nyers leolvasásokat (reads) a referencia-genomhoz illesztik, és azonosítják a variánsokat (SNP, CNV, indel).

4.4.2 NIPT – Nem-invazív prenatális teszt

4.4.2.1 A szabad magzati DNS és a teszt elve

Az anyai vérplazma a várandósság 7–10. hetétől tartalmaz szabad DNS-fragmentumokat (cfDNS, cell-free DNA), amelyek kb. 10–15%-a magzati (pontosabban: placentáris trophoblast-sejtek apoptózisából felszabaduló) eredetű. A magzati fragmentumok átlagosan valamivel rövidebbek (~145 bp), mint az anyaiak (~165 bp), a teszt azonban nem választja szét a kétféle eredetű DNS-t: a NIPT a teljes cfDNS-t NGS-sel szekvenálja, majd bioinformatikailag értékeli.

A bioinformatikai elemzés lényege: ha egy adott kromoszómáról (pl. 21-es) arányosan több leolvasás érkezik a vártnál, ez azt jelzi, hogy a magzatban az adott kromoszómából három kópia van jelen. A detekció statisztikai pontossága annál jobb, minél magasabb a magzati frakció –



4.6. ábra: Az új generációs DNS szekvenálás alapelve. A DNS-t rövid fragmentumokra bontják, adaptereket kapcsolnak hozzájuk, majd a fragmentumokat párhuzamosan szekvenálják. A leolvasásokat bioinformatikai úton illesztik a referenciagenomhoz.

ezért minimum 4%-os magzati frakció szükséges az értékelhető teszthez.

4.4.2.2 Mit mutat ki a NIPT?

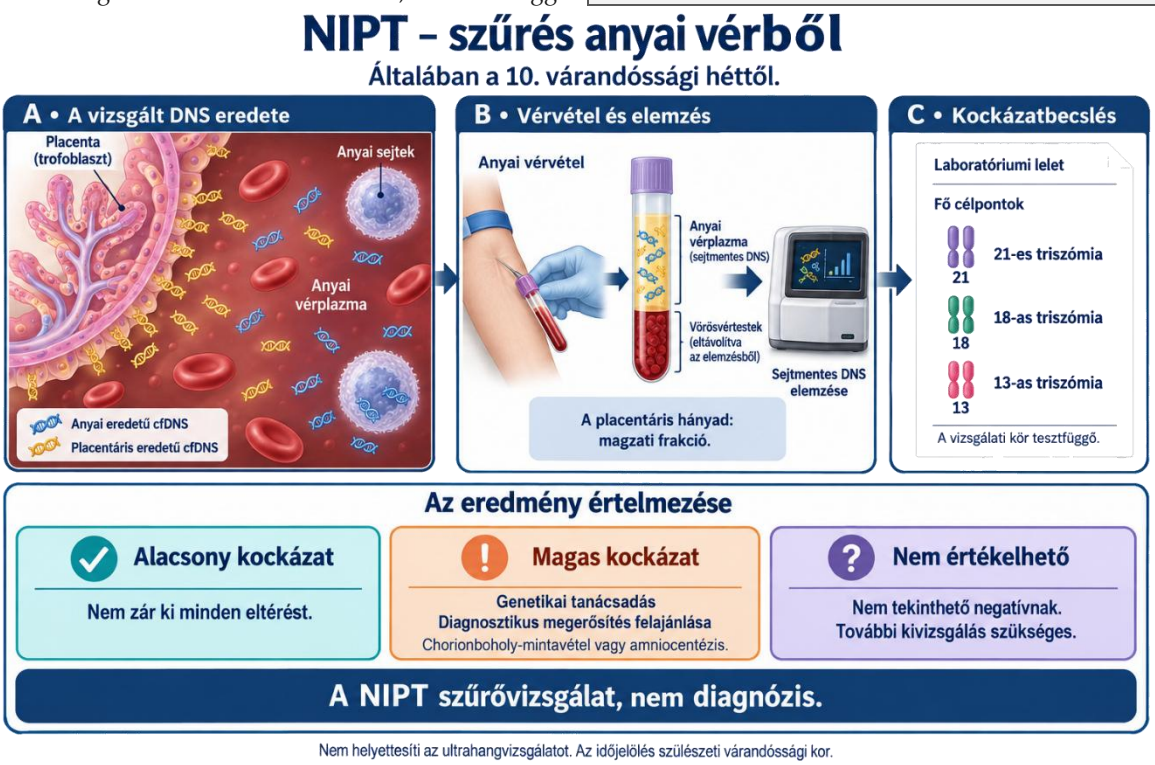
A standard NIPT a három, élettel összeegyeztethető triszómiát azonosítja: a 21-es triszómiát (Down-szindróma, érzékenység >99%), a 18-as triszómiát (Edwards-szindróma) és a 13-as triszómiát (Patau-szindróma). A nemi kromoszóma-aneuploidák – Turner-szindróma (45,X), Klinefelter-szindróma (47,XXY), triple X (47,XXX) és XYY – szintén detektálhatók, bár érzékenységük valamivel alacsonyabb. A kiterjesztett NIPT-panelek egyes mikrodeléciókat (pl. 22q11.2 DiGeorge, 1p36, 4p Wolf–Hirschhorn) is azonosíthatnak, de ezek érzékenysége és specificitása alacsonyabb, és az álpozitív arány magasabb. A magzat neme az Y-kromoszóma leolvasásai alapján meghatározható.

4.4.2.3 A NIPT értelmezése és korlátai

A NIPT szűrővizsgálat, nem diagnosztikus teszt. Ez azt jelenti, hogy magas kockázatú eredmény esetén megerősítő invazív vizsgálat (amniocentézis vagy CVS + kariogram és/vagy microarray) elengedhetetlen a diagnózis felállításához. A NIPT pozitív prediktív értéke (PPV) – azaz annak valószínűsége, hogy egy magas kockázatú eredmény valóban érintett magzathoz tartozik – nem 100%, és értéke függ az anyai kortól (magasabb anyai kornál a prevalencia is magasabb, ezért a PPV is jobb) és az adott eltérés előfordulási gyakoriságától.

A NIPT főbb korlátai: (1) Alacsony magzati frakció (<4%): a teszt nem értékelhető – leggyakrabban magas anyai BMI vagy igen korai várandóssági kor esetén. (2) Placentális mozaikosság: a trophoblast DNS-e eltér a magzati sejtek DNS-étől – álpozitív eredményt okozhat. (3) Nem mutat ki: összes strukturális aberrációt, egygénes betegségeket (pl. cisztás fibrózis, SMA), kiegyensúlyozott transzlokációkat. (4) Ikervárandósságban korlátozott megbízhatóság. (5) Az elhalt iker placentájából származó cfDNS álpozitív eredményt okozhat..

A szülésznő NIPT-tel kapcsolatos feladatai: *A vérvétel előtti tájékoztató konzultáció a vizsgálat lehetőségeiről, korlátairól és a szűrővizsgálat jellegéről a szülésznő feladata. Magas kockázatú eredmény esetén: érzelmi támogatás nyújtása, genetikai tanácsadóba irányítás, és egyértelmű kommunikáció arról, hogy a NIPT eredménye még nem diagnózis. A szülőpár döntési autonómiájának tiszteletben tartása – beleértve az invazív vizsgálat vállalását vagy visszautasítását – és a tájékoztatás tényének dokumentálása a várandósgondozási dokumentációban (várandósgondozási könyv, egészségügyi dokumentáció).*



4.7. ábra: A NIPT alapelve és az eredmény értelmezése. Az anyai vérplazmában anyai és placentális eredetű sejtmentes DNS-fragmentumok keringenek. Ezek elemzésével meghatározott kromoszómaeltérések — elsősorban a 21-es, 18-as és 13-as triszómia — kockázata becsülhető. A magas kockázatú eredmény genetikai tanácsadást és diagnosztikus megerősítés felajánlását indokolja. Az alacsony kockázat nem zár ki minden eltérést, a nem értékelhető eredmény pedig nem tekinthető negatívnak. A NIPT nem helyettesíti az ultrahangvizsgálatot. Az időjelölés szülészeti várandóssági kort jelent.

4.5 Prenatális szűrőprogramok – módszertani összefoglalás

4.5.1 Az első trimeszteri kombinált szűrés (11–14. hét)

Az első trimeszteri kombinált szűrés az anyai életkor, az ultrahangos nyakszirt-átlátszóság (NT, nuchal translucency) mérése és a két szérum-biomarker (PAPP-A és szabad βhCG) kombinált értékelésére épül. Az NT-mérés a magzat tarkójában felgyülemlő folyadék vastagságát határozza meg: >3,5 mm kóros, és triszómiák, szívfejlődési rendellenességek és egyéb strukturális eltérések esetén emelkedett. A PAPP-A és a βhCG ELISA-alapú mérése a 11–14. várandóssági héten elvégezhető; kockázatszámító algoritmus (pl. FMF-protokoll) integrálja a három paramétert egyetlen valószínűségi értékké. A teszt érzékenysége triszómia 21-re ~85–90% (1:250-es vagy magasabb kockázati küszöb alkalmazásával).

A NIPT az első trimesztertől (10. hét) opcionálisan elvégezhető, mint kiegészítő szűrővizsgálat, különösen azokban a várandósságokban, ahol a kombinált szűrés közepes-magas kockázatot (pl. 1:100–1:1000 között) jelez.

4.5.2 A második trimeszteri szűrés (15–20. hét)

A második trimeszteri szűrés két pillérből áll. A quad-teszt (15–20. hét) négy ELISA-alapú biomarkert mér: AFP, szabad βhCG, szabad ösztriol (uE3) és inhibin-A. Az eredményeket anyai korral és várandóssági korral korrigálva kockázatszámítás készül triszómia 21-re, triszómia 18-ra és nyitott neurális csőhibára. A részletes morfológiai ultrahang (20. hét körül) a magzat anatómiáját vizsgálja; strukturális eltérés esetén citogenetikai vizsgálat (CMA) jön szóba.

4.5.3 GBS-szűrés (35–37. hét)

A B-csoportú Streptococcus (Streptococcus agalactiae, GBS) a neonatális szepszis és meningitis vezető oka; anyai hüvelyi-rektális kolonizáció esetén az intrapartum vertikális átvitel veszélyes. A szűrés vaginális/rektális swab-tenyésztéssel (az arany standard) vagy PCR-alapú NAAT-módszerrel végezhető (utóbbi gyorsabb és érzékenyebb, de egyes centrumokban még nem váltotta fel a kultúrát). Pozitív szűrés esetén intrapartum penicillin-profilaxis szükséges.

4.5.4 Invazív prenatális diagnosztika

Az invazív prenatális diagnosztika három módszere a chorionboholy-vétel (CVS, 11–14. hét), az amniocentézis (15–20. hét) és a köldökvér-vétel (cordocentézis, >20. hét). Mindhárom esetben fetalis sejtet vagy DNS-t nyernek, amelyen FISH, kariogram, chromosomális microarray és/vagy molekuláris genetikai vizsgálat végezhető. A CVS vetélési kockázata ~0,5–1%, az amniocentézisé ~0,1–0,3%; a cordocentézisé valamivel magasabb. Az invazív vizsgálat indikációja: magas kockázatú NIPT-eredmény, kóros kombinált szűrés, strukturális ultrahangeltérés, ismert szülői kromoszóma-eltérés vagy örökletes betegség.

4.5.5 Preeklampsia biomarkerek

Az sFlt-1/PlGF arány meghatározása (ELISA) tünetes várandósokban különösen értékes: <38-as arány esetén a preeklampsia valószínűtlen, >38 esetén fokozott kockázat, >85 esetén preeklampsia valószínű. A teszt segíti a kórházi felvétel szükségességének megítélését, és befolyásolja a szülési időpont tervezését is.

4.5.6 Újszülöttkori szűrés

Az újszülöttkori metabolikus szűrés sarokból vett vércseppből tandem tömegspektrometriával (MS/MS) számos anyagcsere-betegséget (fenilketonúria, MCAD-deficiencia, organikus aciduriák) azonosít – ez nem ELISA, hanem molekuláris tömegalapú módszer. A TSH-szűrés (kongenitális hypothyreosis) ELISA-alapú. Az újszülöttkori szűrőprogram eredményének értelmezésekor a szülésznő, illetve a védőnő az elsők között tájékoztatja a szülőket és irányítja a gyermeket a megfelelő szakellátáshoz.

4.6 Génsebészet és genomszerkesztés

A **génsebészet** a genetikai anyag laboratóriumi módosítására szolgáló eljárások összefoglaló neve. Segítségével DNS-szakaszok elkülöníthetők, összekapcsolhatók, sejtekbe juttathatók, illetve működésük megváltoztatható. A **rekombináns DNS-technológia** különböző eredetű vagy mesterségesen előállított DNS-szakaszokat egyesít; a **genomszerkesztés** a sejt genomjának meghatározott helyén hoz létre változtatást. Alkalmazásaik közé tartozik a génműködés kutatása, a gyógyszerfehérjék előállítása és egyes betegségek génterápiája.

4.6.1 Restrikciós endonukleázok

A restrikciós endonukleázok meghatározott DNS-szekvenciákat felismerő, a DNS-láncon belüli foszfodiészter-kötéseket hasító enzimek. Természetes szerepük a baktériumok idegen DNS-sel, például bakteriofágok örökítőanyagával szembeni védekezésében van. A klasszikus restrikciós–modifikációs rendszerekben a saját DNS megfelelő metilációja védelmet biztosít a hasítással szemben. A molekuláris biológiában elsősorban a jól meghatározott helyen hasító, II. típusú restrikciós enzimeket használják.

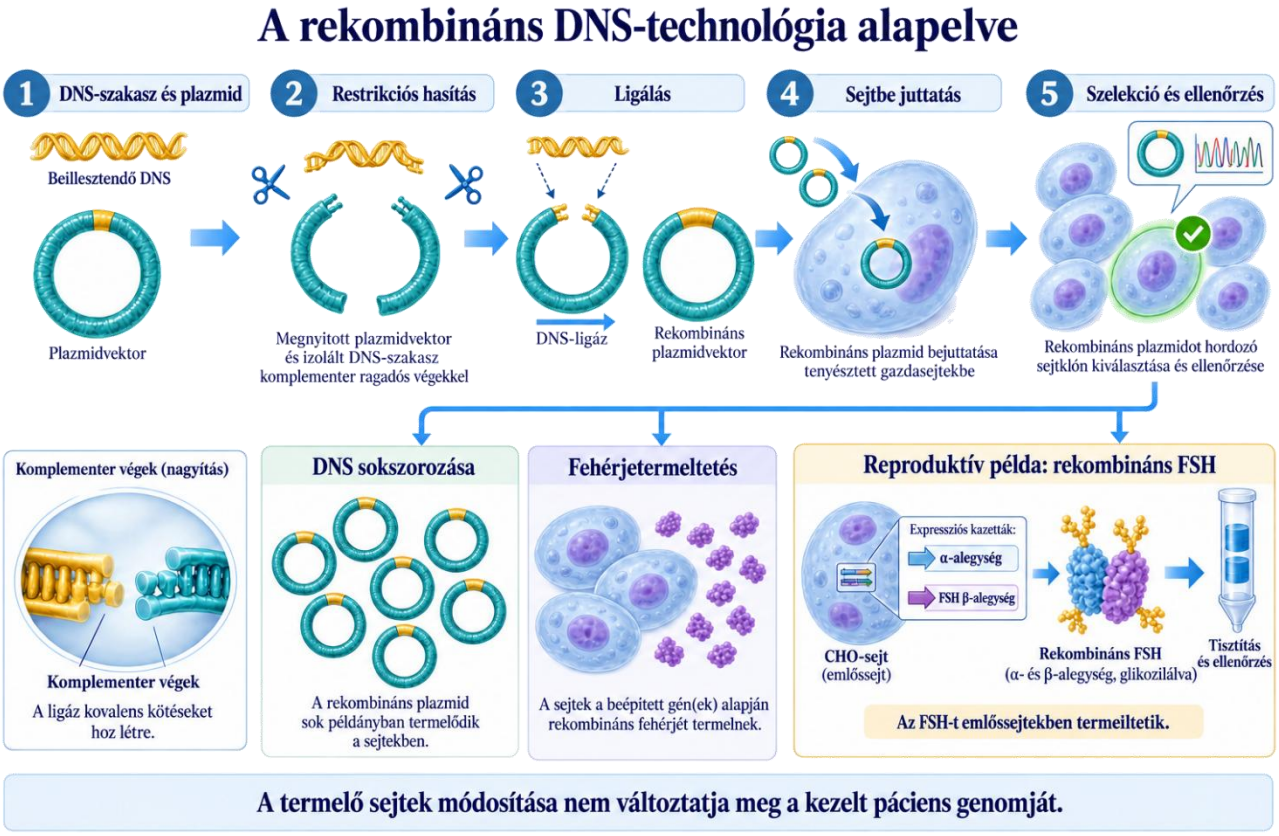
A hasítás két jellegzetes végződést eredményezhet:

- **Kohézív, „ragadós" végek:** rövid, egyszálú túlnyúlások, amelyek komplementer szekvenciájú végekkel bázispárosodhatnak.
- **Tompa végek:** a két DNS-szál azonos helyen végződik, egyszálú túlnyúlás nélkül.

A megfelelő végekkel rendelkező DNS-darabokat a **DNS-ligáz** kapcsolja össze tartósan: helyreállítja a cukor–foszfát gerinc kovalens kötéseit. A restrikciós endonukleáz tehát hasít, a ligáz összekapcsol. Ezek az enzimek a klasszikus rekombináns DNS-technológia alapvető eszközei.

4.6.2 A rekombináns DNS-technológia alapelve

A rekombináns DNS előállításának célja, hogy egy kiválasztott DNS-szakaszt egy másik DNS-molekulába illesszenek. A befogadó molekula a **vektor**, amely lehet például baktériumokban sokszorozódó plazmid. A plazmid rend-



4.8. ábra: A rekombináns DNS-technológia alapelve. A beillesztendő DNS-szakaszt és a plazmidvektort megfelelő restrikciós enzimekkel hasítják, majd összeilleszthető végeiket DNS-ligázzal kapcsolják össze. A rekombináns konstrukciót gazdasejtekbe juttatják, és kiválasztják, illetve ellenőrzik a megfelelő sejteket. A rendszer DNS-sokszorozásra vagy fehérjetermeltetésre használható. Reproduktív medicinai példa a rekombináns FSH előállítása: a hormon α- és ß-alegységét emlőssejtek termelik, amelyek a glikozilációt is biztosítják. A készítmény alkalmazása nem módosítja a páciens genomját.

szerint replikációs origót, szelekciós markert és a beillesztést lehetővé tevő szakaszt tartalmaz; fehérjetermeltetéshez megfelelő génexpressziós szabályozóelemekre is szükség van.

A klasszikus eljárás fő lépései:

1. **A kívánt DNS-szakasz előállítása:** történhet izolálással, PCR-rel vagy mesterséges szintézissel.
2. **A DNS és a vektor előkészítése:** megfelelő restrikciós enzimekkel összeilleszthető végeket alakítanak ki.
3. **Ligálás:** a DNS-ligáz a beillesztendő szakaszt a vektorhoz kapcsolja.
4. **Sejtbe juttatás:** a rekombináns vektort befogadó sejtbe viszik.
5. **Szelekció és ellenőrzés:** azonosítják a megfelelő konstrukciót hordozó sejteket, majd ellenőrzik a beillesztett DNS szekvenciáját és szükség szerint működését.

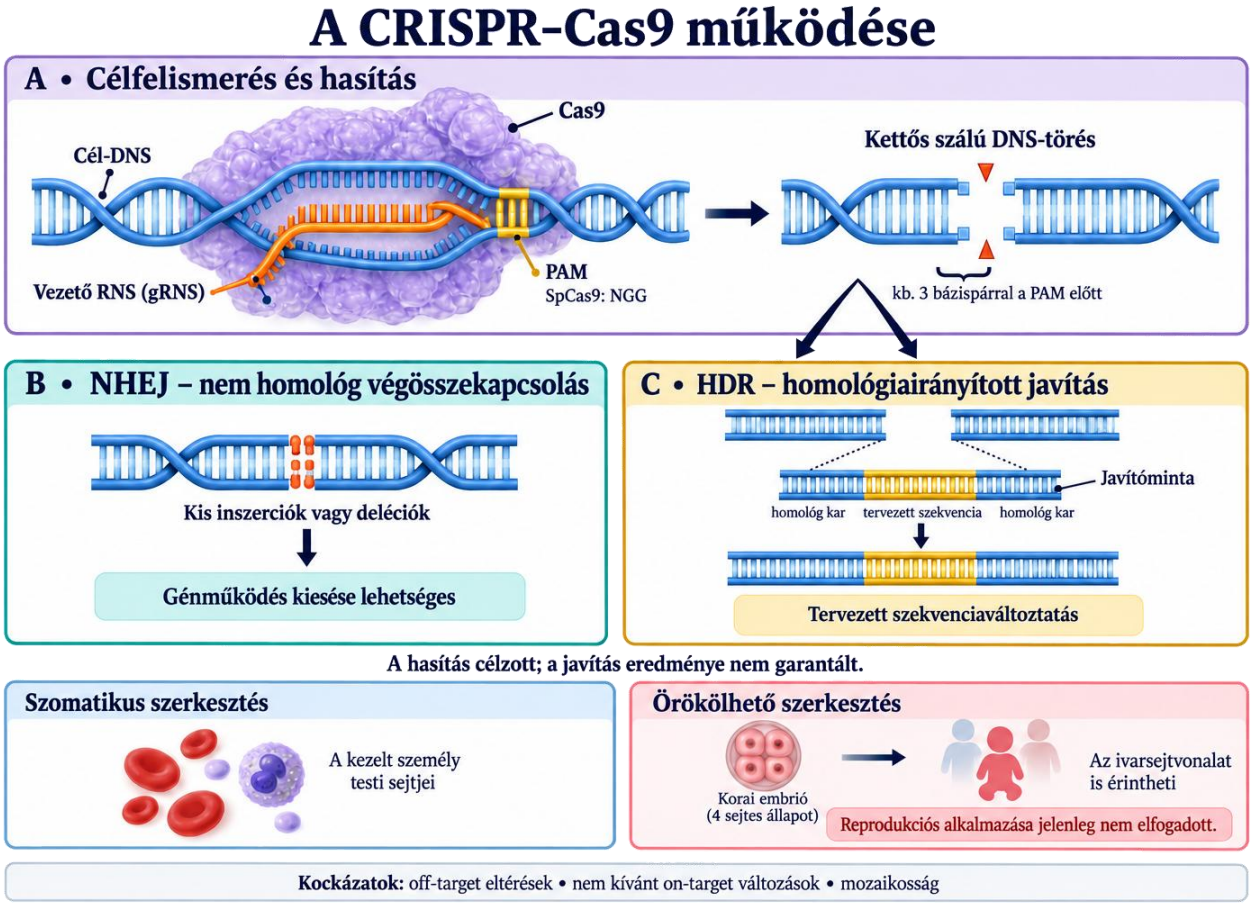
Az eredmény lehet a kiválasztott DNS nagy mennyiségű előállítása vagy az általa kódolt fehérje termeltetése.

A DNS-klónozás nem azonos egy teljes élőlény klónozásával, és a vektor sejtbe juttatása nem jelenti szükségszerűen annak kromoszómába épülését.

Reproduktív medicinális kapcsolat: rekombináns DNS-technológiával állítanak elő egyes, a meddőség kezelésében alkalmazott hormonokat, például rekombináns FSH-t. Ilyenkor a gyógyszerfehérjét termelő sejtek genetikai módosítása történik; a készítmény alkalmazása nem szerkeszti át a páciens genomját.

4.6.3 A CRISPR–Cas9 rendszer működése

A CRISPR–Cas rendszerek a mikroorganizmusok idegen genetikai anyaggal szembeni védekezésében vesznek részt. A laboratóriumi célra átalakított **CRISPR–Cas9 rendszerben egy vezető RNS irányítja a Cas9 endonukleázt a kiválasztott DNS-szakaszhoz**. A célpont megváltoztatásához elsősorban a vezető RNS célfelismerő szekvenciáját kell módosítani.



*4.9. ábra: A CRISPR–Cas9 rendszer működése és a DNS-javítás lehetséges kimenetelei. **A:** A vezető RNS a megfelelő PAM-szekvencia mellett elhelyezkedő cél-DNS-hez irányítja a Cas9 endonukleázt, amely kettős szálú törést hoz létre. **B:** A nem homológ végösszekapcsolás (NHEJ) kis inszerciókkal vagy deléciókkal járhat, és génműködés-kiesést okozhat. **C:** Homológiairányított javítással (HDR), megfelelő javítóminta segítségével tervezett szekvenciaváltoztatás érhető el. A célzott hasítás nem garantál hibamentes javítást. A szomatikus és az örökölhető szerkesztés következményei és etikai megítélése eltérnek.*

A rendszer alapvető elemei és működési lépései:

- **Vezető RNS, gRNS:** célfelismerő szakasza komplementer a módosítani kívánt DNS egyik szálával. Gyakran egyetlen mesterséges RNS-molekulát, úgynevezett sgRNS-t alkalmaznak.
- **Cas9 endonukleáz:** a megfelelő célhelyen elhasítja a DNS mindkét szálát.
- **PAM-szekvencia:** a célhely mellett elhelyezkedő rövid DNS-motívum, amely szükséges a Cas9 célfelismeréséhez. A gyakran használt *Streptococcus pyogenes* Cas9 esetében ez rendszerint 5′-NGG-3′, ahol az N bármely nukleotidot jelöl.
- **Sejtes DNS-javítás:** a létrehozott törést a sejt saját javítórendszerei dolgozzák fel; a végleges genetikai változtatás ennek során alakul ki.

A kettős szálú törés javítása két, oktatási szempontból különösen fontos úton történhet. **Nem homológ végösszekapcsoláskor (NHEJ)** a DNS-végeket a sejt közvetlenül egyesíti. A javítás kis inszerciókkal vagy delécióval járhat, amelyek például eltolhatják a leolvasási keretet, és működésképtelenné tehetik a gént. Ez a **génkiütés, knockout** egyik alapja.

Homológiairányított javításkor (HDR) a sejt homológ DNS-mintát használhat. Megfelelően kialakított javítóminta bevitelével meghatározott szekvenciacsere vagy beillesztés érhető el, de ennek hatékonysága a sejttípustól és a sejtciklustól is függ. **A Cas9 általi célzott hasítás tehát önmagában nem garantál pontos génjavítást.**

A bázisszerkesztés és a prime editing a genomszerkesztés továbbfejlesztett változatai: bizonyos módosításokat a klasszikus kettős szálú DNS-törés létrehozása nélkül tesznek lehetővé. Ezek sem tekinthetők automatikusan hibamentes eljárásoknak.

4.6.4 Reproduktív medicinális és prenatális lehetőségek

4.6.4.1 Kutatási alkalmazások

A genomszerkesztés segítségével vizsgálható, hogy egy gén milyen szerepet játszik az ivarsejtképzésben, a megtermékenyítésben, a korai embryonalis fejlődésben vagy a placenta működésében. Módosított sejtek és fejlődési modellek segítségével genetikai eltérések hatása, illetve lehetséges kezelések működése tanulmányozható. Az emberi ivarsejtekkel és embriókkal végzett kutatás külön szakmai-etikai felügyeletet, valamint az adott ország szabályozásának betartását igényli. A kutatási célú szerkesztés nem jelent engedélyt reprodukciós felhasználásra.

4.6.4.2 Szomatikus génterápia

Testi sejtek szerkesztésekor a cél a kezelt személy betegségének befolyásolása, nem az utódokra továbbadódó genetikai változtatás. CRISPR-alapú szomatikus kezelésre már létezik engedélyezett példa: a Casgevy alkalmazásakor a beteg vérképző őssejtjeit a szervezeten kívül módosítják. Ez nem prenatális kezelés és nem embriószerkesztés.

4.6.4.3 Prenatális, in utero genomszerkesztés

Lehetséges jövőbeli célja olyan súlyos genetikai betegségek kezelése, amelyek már a magzati életben visszafordíthatatlan károsodást okoznak. A korai beavatkozás elméletileg megelőzhetné a szervkárosodás egy részét. Ugyanakkor megoldandó a megfelelő magzati sejtek elérése, az anyai expozíció korlátozása és az ivarsejtvonal nem kívánt módosításának elkerülése. A prenatális genomszerkesztés jelenleg kutatási irány, nem a várandósgondozás rutinszerű része.

4.6.4.4 Örökölhető genomszerkesztés

Az ivarsejtek vagy a korai embrió módosítása az ivarsejtvonalat is érintheti, ezért a változtatás a későbbi nemzedékekbe továbbadódhat. Elméleti célja lehetne súlyos monogénes betegségek átörökítésének megelőzése. Az ISSCR jelenlegi irányelvei azonban az emberi reprodukció céljából végzett örökölhető genomszerkesztést korainak és meg nem engedhetőnek tekintik. **A preimplantációs genetikai tesztelés (PGT) ezzel szemben vizsgálat: nem módosítja az embrió DNS-ét.**

4.6.5 Kockázatok és etikai kérdések

A genomszerkesztés biztonságát nem elegendő kizárólag a kívánt módosítás kimutatásával igazolni. **Off-target hatáskor** a célhelyen kívül keletkezik nem kívánt változás. **On-target károsodáskor** magán a célhelyen vagy annak környezetében alakul ki például nagyobb deléció vagy kromoszóma-átrendeződés. Korai embriókban a DNS-törést követő kromoszóma-instabilitás különösen súlyos következményekkel járhat. **Mozaikosság** esetén a sejtek genetikai állománya nem egyformán módosul, ami megnehezíti a hatás és a kockázat megítélését.

Az etikai mérlegelés fő kérdései:

- **Biztonság és arányosság:** a várható előny indokolja-e a beavatkozás kockázatát, és rendelkezésre áll-e kevésbé kockázatos lehetőség?
- **Beleegyezés és autonómia:** a leendő gyermek és a későbbi nemzedékek nem adhatnak beleegyezést az őket érintő, örökölhető módosításhoz.
- **Anyai–magzati érdekek:** prenatális beavatkozásnál az anya egészségét és önrendelkezését a magzatnak remélt előnnyel együtt kell figyelembe venni.
- **Igazságos hozzáférés:** a költséges technológiák tovább növelhetik az egészségügyi egyenlőtlenségeket.
- **Betegségkezelés és tulajdonságjavítás határa:** más megítélés alá esik egy súlyos betegség kezelése, mint például külső tulajdonságok vagy teljesítmény tervezett módosítása.
- **Társadalmi felelősség:** szükséges a fogyatékossággal élők méltóságának tisztelete, az eugenikus törekvések elutasítása, az átlátható felügyelet és az adatvédelmet biztosító hosszú távú követés.

A WHO a genomszerkesztés felelős alkalmazásához megfelelő intézményi, nemzeti és nemzetközi ellenőrzést tart szükségesnek. A technikai kivitelezhetőség önmagában nem jelent klinikai indokoltságot vagy etikai elfogadhatóságot.

Perinatális vonatkozás: *a tájékoztatásban világosan el kell különíteni a genetikai szűrést és diagnosztikát, a rekombináns gyógyszerfehérjék alkalmazását, valamint a génterápiát és a genomszerkesztést. A prenatális genetikai eltérés felismerése nem jelenti azt, hogy az eltérés génszerkesztéssel kezelhető. Az ilyen kérdések értékelése klinikai genetikai tanácsadást és megfelelő szakellátást igényel.*

4.7 Hordozószűrés, genetikai tanácsadás és a szülésznő szerepe

4.7.1 Hordozószűrési programok

A hordozószűrés célja, hogy azonosítsa azokat a párokat, ahol mindkét fél hordoz egy recesszív betegséget okozó allélt, és ezáltal 25%-os kockázatuk van beteg gyermek születésére. A szülészeti praxis szempontjából legfontosabb hordozószűrési programok a következők.

A cisztás fibrózis (CF) hordozószűrése a CFTR-gén leggyakoribb mutációinak (pl. ΔF508, W1282X, G542X) PCR-alapú kimutatásán alapul. Európai populációban a hordozó-arány kb. 1:25; ha mindkét szülő hordozó, az utódok 25%-a súlyos CF-beteg lehet. A genetikai tanácsadóba irányítás hordozó pároknál sürgős, mert preimplantációs genetikai teszt (PGT) vagy prenatális diagnosztika mérlegelendő.

A spinális muscularis atrophia (SMA) hordozószűrése az SMN1-gén deléciójának qPCR-alapú azonosítással elvégezhető. Az SMA ma már kezelhető (nuszinersen intratekális injekció, onasemnogén IV. génterápia, risdiplam orálisan), de a kezelés akkor a leghatékonyabb, ha még a tünetek megjelenése előtt indul – ez a prenatális azonosítás klinikai relevanciáját tovább növeli.

A hemoglobinopátiák hordozószűrése (sarlósejtes anémia, béta-talasszémia) molekuláris genetikával (allélspecifikus PCR) és HPLC-vel (nagy teljesítményű folyadékkromatográfia) elvégezhető. Különösen releváns mediterrán, afrikai és közel-keleti hátterű populációkban.

A Fragilis X premutáció (55–200 CGG ismétlés az FMR1-génben) anyai ágon öröklődő – hatással van az anya reproduktív egészségére is: a premutáció FXPOI-t (Fragile X-asszociált primer ovarialis insufficiency) okozhat, ami korai petefészek-elégtelenséget és termékenységi problémákat jelent. Hordozó anyák gyermekeinek kockázata az expanzióra és a teljes mutációra (>200 CGG → értelmi fogyatékosság) fennáll; a szülésznő a termékenységi anamnézisben ezt az összefüggést felismerheti.

4.7.2 A szülésznő szerepe a molekuláris diagnosztika folyamatában

4.7.2.1 Genetikai tanácsadóba irányítás

A szülésznő nem genetikai tanácsadó, és nem feladata diagnózist felállítani – de kulcsszerepet tölt be a szűrés folyamatában. A genetikai tanácsadóba irányítás indikációi a szülészeti praxisban: magas kockázatú NIPT-eredmény; kóros FISH-, microarray- vagy kariogram-lelet; ismert BRCA1/2 hordozóság a családban; cisztás fibrózis- vagy SMA-hordozószűrés pozitív eredménye; Fragilis X premutáció anyai ágon; visszatérő (≥2) spontán vetélés (kiegyensúlyozott szülői transzlokáció kizárása céljából); strukturális ultrahangeltérés; ikervárandósság eltérő genetikai NIPT-eredménnyel.

4.7.2.2 Kommunikációs és tájékoztatási feladatok

A szülésznő legfontosabb kommunikációs feladatai a következők. A vizsgálat előtti tájékoztatás (pre-test counseling) során elmagyarázza a szűrés célját, elvét és korlátait – különösen azt, hogy a NIPT szűrővizsgálat, nem diagnózis. Az eredmény közlése után – bármi is az eredmény – érzelmi támogatást nyújt, és a döntési folyamatot segíti anélkül, hogy a szülőpár döntési autonómiáját megkerülné. Semleges információátadásra törekszik: nem befolyásolja, hogy a pár elvégzi-e az invazív megerősítő vizsgálatot, folytatja-e a várandósságot, és milyen ellátást választ. Dokumentálás: a tájékoztatás tényét, tartalmát és a pár döntését a várandósgondozási dokumentációban (várandósgondozási könyv, egészségügyi dokumentáció) rögzíti.

Klinikai eset – kommunikáció magas kockázatú kombinált szűrés után: *Egy 28 éves várandósnál az első trimeszteri kombinált szűrés magas kockázatot jelez triszómia 21-re (1:80). A szülésznő feladata: (1) elmagyarázni, hogy a kombinált szűrés szűrővizsgálat – a 80-ból kb. 79 ilyen eredménnyel rendelkező magzat egészséges; (2) ismertetni a NIPT-et (mint nem-invazív szűrést) és az invazív megerősítő vizsgálat (amniocentézis) lehetőségét; (3) genetikai tanácsadóba irányítani; (4) érzelmi támogatást nyújtani; (5) TILOS mondani: „biztos Down-kóros".*

4.8 A fejezet összefoglalása

Az immunológiai módszerek az antigén–antitest kötésre épülnek. Az ELISA enzimreakcióval teszi mérhetővé ezt a kötést, és a prenatális szűrés biomarkereinek (hCG, PAPP-A, AFP, sFlt-1/PlGF), valamint a szerológiai vizsgálatoknak az alapja. A Western blot a fehérjéket méret szerint elválasztva, az immunhisztokémia szöveti metszetben azonosítja.

A PCR egy kiválasztott DNS-szakaszt sokszoroz meg denaturáció, primerkötődés és elongáció ismétlődő ciklusaival; a qPCR a Ct-érték alapján mennyiségi eredményt ad, az RT-PCR RNS kimutatására szolgál. Szülészeti alkalmazásuk a GBS-szűréstől a fertőzések kimutatásán át a trombofília-genetikáig terjed. A FISH célzott próbákkal 24–48 óra alatt mutatja ki a leggyakoribb aneuploidiákat, a chromosomális microarray pedig a teljes genomban keresi a kópiaszám-eltéréseket, de a kiegyensúlyozott átrendeződéseket nem látja.

Az NGS-re épülő NIPT az anyai vérben keringő szabad DNS töredékeit számlálja kromoszómánként. Nagy érzékenysége ellenére szűrővizsgálat: magas kockázatú eredményét invazív vizsgálattal (chorionboholy-mintavétel, amniocentézis) kell megerősíteni. A szűrőprogramok gerincét az első trimeszteri kombinált szűrés (anyai életkor, nyakszirt-átlátszóság, PAPP-A, szabad β-hCG), a második trimeszteri biokémiai és ultrahangszűrés, a GBS-szűrés és az újszülöttkori szűrés adja.

A génsebészet eszközei a restrikciós endonukleázok és a DNS-ligáz, amelyekkel rekombináns DNS és gyógyszerfehérje (például rekombináns FSH) állítható elő. A CRISPR–Cas9 rendszerben vezető RNS irányítja a Cas9 enzimet a célhelyre; a törést a sejt NHEJ vagy homológiairányított javítás útján állítja helyre. A testi sejtek szerkesztése már klinikai alkalmazásban van, az örökölhető genomszerkesztés viszont jelenleg nem megengedhető.

A hordozószűrés (cisztás fibrózis, SMA, hemoglobinopátiák, fragilis X premutáció) a recesszív betegségek kockázatát hordozó párokat azonosítja. A szülésznő feladata a vizsgálat előtti tájékoztatás, az eredmény utáni támogatás, a genetikai tanácsadóba irányítás, a döntési autonómia tiszteletben tartása és a dokumentálás.

4.8.1 Módszerek összefoglaló táblázata

MÓDSZER	ELV	SZÜLÉSZETI ALKALMAZÁS
ELISA	Antigén–antitest kötés + enzimreakció, fotometria	hCG, PAPP-A, AFP, quad-teszt, sFlt-1/PlGF, anti-D titer, TORCH-szerológia, TSH
PCR / qPCR / RT-PCR	DNS/RNS amplifikáció, fluoreszcens detekció	GBS-szűrés (NAAT), TORCH-PCR (amnionfolyadék), Chlamydia/Gonorrhoeae, trombofília-genetika, cfDNS kvantitatív mérés
FISH	Fluoreszcens próba hibridizáció a sejtben	Gyors aneuploidia (13, 18, 21, X, Y), DiGeorge (22q11), Prader–Willi/Angelman (15q11)
Chromosomális microarray (CMA)	Genomszintű kópiaszám-eltérés (CNV)	Strukturális ultrahangeltérés, ismeretlen fejlődési rendellenesség; 50–100 kb felbontás
NGS / NIPT	Szabad magzati cfDNS szekvenálás, statisztikai analízis	Triszómiák (21, 18, 13), nemi kr. aneuploidia, mikrodeléciók (kiterjesztett panel)
Western blot	SDS-PAGE + elektrotranszfer + antitestfestés	HIV-konfirmáció, placentáris fehérje expressziókutatás
IHC	Szöveti metszetben antitestjelölés, mikroszkópia	Placenta-patológia, mola-diagnosztika (p57), Lynch-szindróma szűrés

4.8.2 Kulcsfogalmak

ELISA / Szendvics-ELISA – Indirekt és kompetitív ELISA – Blokkolás (blocking) – hCG / PAPP-A / AFP / quad-teszt – sFlt-1 / PlGF – Western blot / SDS-PAGE – Immunhisztokémia (IHC) / DAB – PCR / Taq-polimeráz – Denaturáció / Annealing / Elongáció – Amplikon – qPCR / Ct-érték / TaqMan-próba – RT-PCR / cDNS – NAAT / GBS-szűrés – FISH / CEP- és LSI-próba – Chromosomális microarray (CMA / aCGH) / CNV – NGS / Sequencing by Synthesis – cfDNS / Magzati frakció – NIPT / PPV – Placentáris mozaikosság – Kombinált szűrés / Nyakszirt-átlátszóság (NT) – CVS / Amniocentézis / Cordocentézis – Újszülöttkori szűrés – Restrikciós endonukleáz / DNS-ligáz – Rekombináns DNS / Plazmid / Vektor – CRISPR–Cas9 / Vezető RNS / PAM – NHEJ / HDR – Szomatikus génterápia – Örökölhető genomszerkesztés – Off-target hatás – Preimplantációs genetikai teszt (PGT) – Hordozószűrés / CF / SMA / Fragilis X premutáció – Genetikai tanácsadás

4.8.3 Ellenőrző kérdések

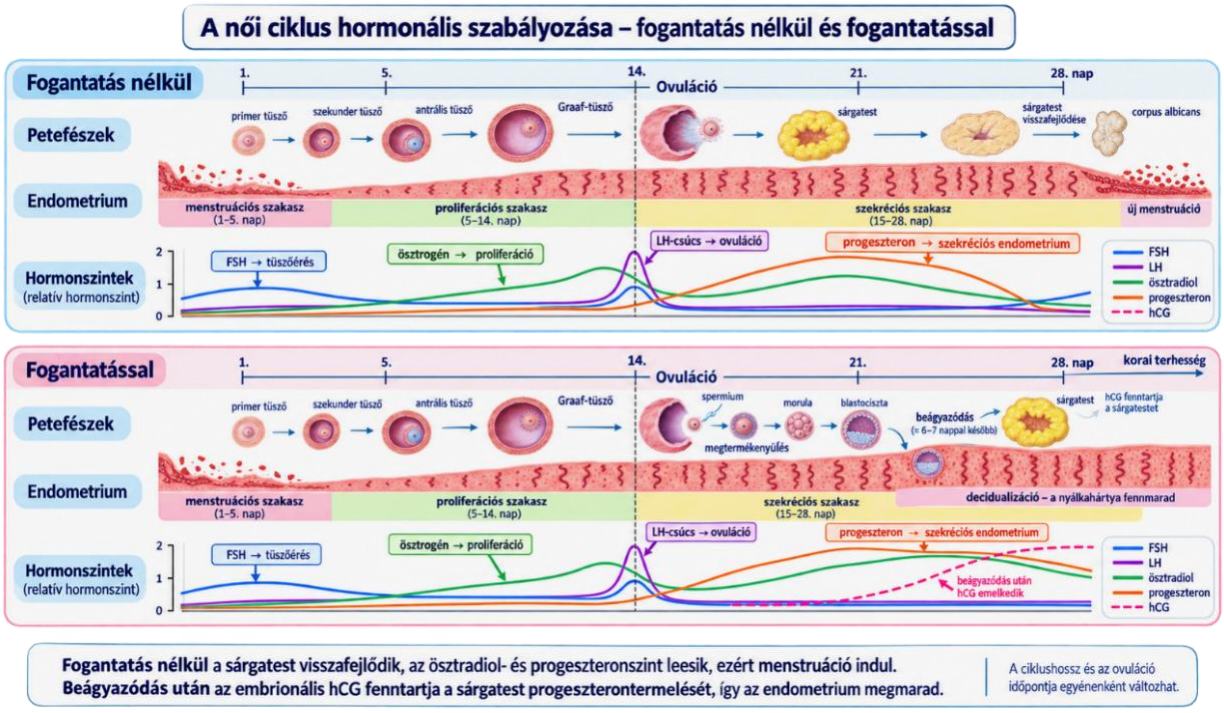
1. Ismertesse a szendvics-ELISA lépéseit sorrendben, és magyarázza el a blokkolás célját!
2. Miben különbözik a direkt, az indirekt és a kompetitív ELISA? Melyik alkalmas antitestszint mérésére, és hogyan függ össze a jel és a koncentráció a kompetitív változatban?
3. Mit jelez az emelkedett és a csökkent hCG-, AFP- és PAPP-A-szint, valamint az sFlt-1/PlGF arány? Milyen mintázatot ad a quad-teszt 21-es triszómiában?
4. Ismertesse a PCR három lépését, és indokolja a Taq-polimeráz hőstabilitásának szükségességét! Mit jelent az alacsony Ct-érték, és mire való az RT-PCR?
5. Miben különbözik a FISH és a chromosomális microarray a felbontás, az eredmény ideje és a kimutatható eltérések szempontjából? Mit nem mutat ki a microarray?
6. Mi a NIPT elve, és miért szükséges legalább 4%-os magzati frakció? Miért szűrővizsgálat és nem diagnózis, és mely állapotokat nem mutatja ki?
7. Milyen elemekből áll az első trimeszteri kombinált szűrés? Ismertesse a három invazív mintavételi módszert időpontjukkal és vetélési kockázatukkal!
8. Mi a restrikciós endonukleázok és a DNS-ligáz szerepe a rekombináns DNS-technológiában? Sorolja fel az eljárás fő lépéseit, és mondjon reproduktív medicinai példát!
9. Hogyan működik a CRISPR–Cas9 rendszer, és miben különbözik az NHEJ és a homológiairányított javítás eredménye? Mi a különbség a szomatikus és az örökölhető genomszerkesztés megítélése között?
10. Mi a hordozószűrés célja, és mely betegségekre irányul? Sorolja fel a szülésznő feladatait magas kockázatú szűrési eredmény esetén!

5 Az ovulációs és menstruációs ciklus

A HPO-tengely – ovarialis hormonok – follikulogenezis – ovuláció – luteális fázis – endometriális ciklus – cervicalis nyálka – hCG és a korai várandósság hormonális szabályozása – luteoplacentáris váltás – hormonális fogamzásgátlás – cikluszavarok

A reprodukció biológiai hátterének megértése a szülésznői hivatás alapköve. Minden várandósgondozási konzultáció, fogamzásgátlási tanácsadás, meddőségi vizsgálat vagy szülési anamnézis mögött ugyanaz a kérdés húzódik meg: hogyan szabályozza a szervezet a termékenységi ciklust, és mi történik, ha a szabályozás megbomlik? Ez a fejezet azt a hormonális kaszkádot tárja fel, amely a pubertástól a menopauzáig havonta ismétlődik – kivéve, amikor egy új élet kezdetének adja át a helyét.

A menstruációs ciklus két szorosan összekapcsolt folyamatból áll: az ovariális ciklusból (tüszőérés, ovuláció, sárgatest-működés) és az uterinus ciklusból (az endometrium proliferációja, szekréciós átalakulása és megújulása). Ezeket a folyamatokat a hypothalamus–hypophysis–ovarium (HPO) tengely hangszereli, finom visszacsatolási mechanizmusokkal. Ha megtermékenyítés történik, a korai embrió maga is beleszól ebbe a szabályozásba: a syncytiotrophoblast által termelt hCG megakadályozza a sárgatest pusztulását, és ezzel biztosítja a várandósság fennmaradásának hormonális feltételeit. A fejezet ezt a folyamatot a termékenyítés molekuláris lépésein és a beágyazódás mechanizmusán át egészen a luteoplacentáris váltásig követi.



5.1. ábra: A női ciklus hormonális szabályozása fogantatás nélkül és fogantatás esetén. Az FSH elősegíti a tüszőérést, a növekvő tüszők ösztradioltermelése pedig az endometrium proliferációját serkenti. Az LH-csúcs kiváltja az ovulációt, majd a kialakuló sárgatest progeszterontermelése az endometrium szekréciós átalakulását támogatja. Fogantatás nélkül a sárgatest visszafejlődik; az ösztradiol- és progeszteronszint csökkenése menstruációhoz vezet. Beágyazódás után a trophoblast által termelt hCG fenntartja a sárgatest működését, így biztosítja a korai várandósság hormonális támogatását. A 28 napos ciklus és a hormongörbék sematikusak; az ovuláció időpontja és a ciklus hossza egyénenként változhat.

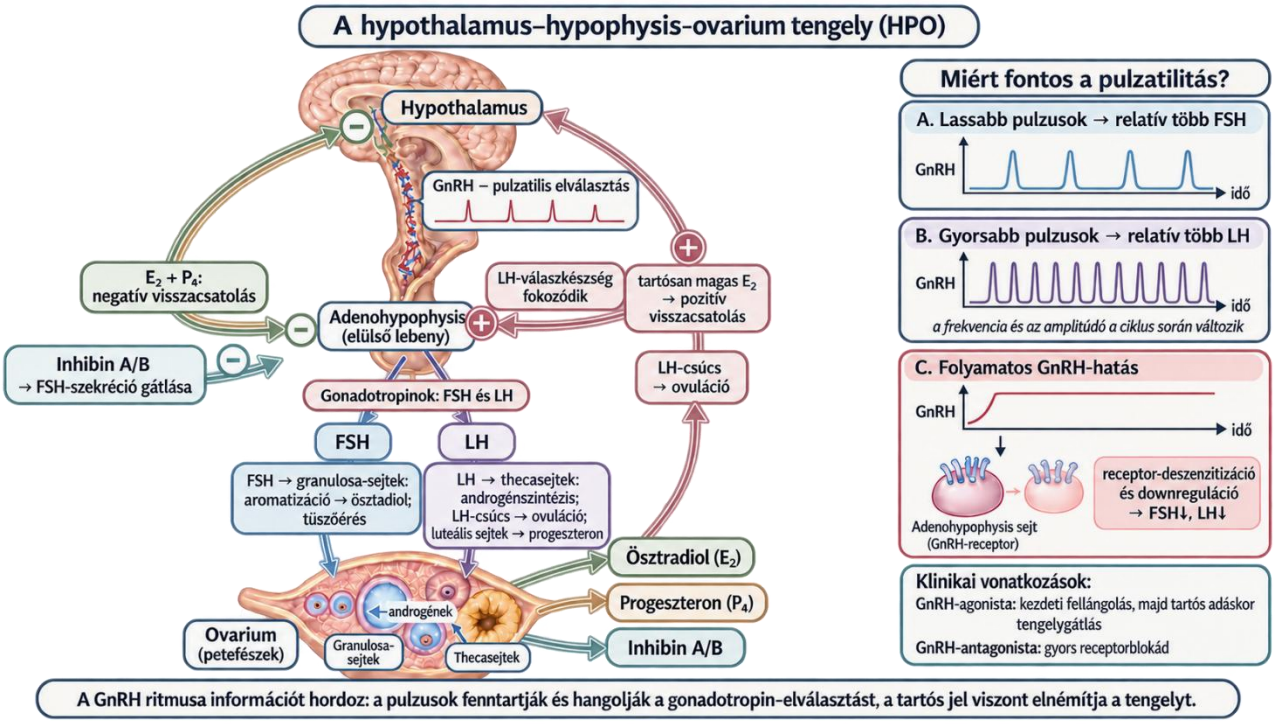
5.1 A hypothalamus-hypophysis-ovarium (HPO) tengely

A reprodukciós rendszer irányítása hierarchikusan szervezett: a hypothalamus adja a ritmust, a hypophysis felerősíti és közvetíti a jelet, az ovarium pedig végrehajtja és visszajelzi az eredményt. Ez a három szint egymást negatív és pozitív visszacsatolással szabályozza – az egyetlen pozitív visszacsatolási kör az ovulációt kiváltó LH-csúcs, minden egyéb kapcsolat negatív irányú.

5.1.1 A hypothalamus és a GnRH-pulzusok

A hypothalamus nucleus arcuatus parvocellularis neuronjait az irodalom „reproduktív pulzusgenerátorként" is emlegeti: ezek a sejtek ritmusos gonadotropin-releasing hormone (GnRH) impulzusokat bocsátanak a hypophysealis portalis keringésbe. A GnRH elválasztás nem folytonos, hanem pulzatil szekréciója elengedhetetlen: ha a hypophysist folyamatos GnRH-expozíciónak teszik ki (pl. GnRH-agonista kezelés esetén), a hypophysis GnRH-receptorai down-regulálódnak (alulszabályozódnak) és a gonadotropin-termelés megtorpan. Ezt a „down-regulációt" aknázza ki az endometriózis kezelése és az IVF-protokollok egy része.

A pulzusfrekvencia és -amplitúdó nem állandó a cikluson belül. A korai follikuláris fázisban a GnRH-impulzusok ritkábban követik egymást (kb. 90 percenként egy impulzus), ami relatíve több FSH-szekréciót eredményez; a késői follikuláris és preovulatorikus fázisban a ritmus felgyorsul (kb. 60 percenként egy impulzus), és ez relatíve több LH szekrécióját váltja ki. A luteális fázisban a progeszteron és a dynorfin együttes hatására a pulzusfrekvencia ismét lelassul (akár 200 percenként egy impulzus is lehet), ami lehetővé teszi, hogy a következő ciklus elején az FSH újra emelkedjen. Az amplitúdó is változik a ciklus során – különösen a preovulatorikus LH-csúcs kialakulásában szerepet játszik az amplitúdó drámai növekedése is, nem csupán a frekvencia fokozódása. A nucleus arcuatus KNDy-idegsejtjei (**K**isspeptin, **N**eurokinin B, **Dy**norfin) finomhangolják ezt a ritmust – a kisspeptin különösen fontos: anélkül a GnRH-szekréció megszűnik, és funkcionális amenorrhoea alakul ki (pl. anorexiában, intenzív sportoló nőkben).



5.2. ábra: A hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely hormonális szabályozása. A hypothalamus pulzatilis GnRH-elválasztása serkenti az adenohypophysis FSH- és LH-termelését. Az FSH elsősorban a granulosa-sejtek működését és a tüszőérést támogatja, míg az LH a thecasejtek androgéntermelését serkenti, továbbá kiváltja az ovulációt és elősegíti a sárgatest kialakulását. A petefészekhormonok többnyire negatív visszacsatolást fejtenek ki; az inhibinek elsősorban az FSH-elválasztást gátolják. A késői follicularis szakaszban a tartósan magas ösztradiolszint pozitív visszacsatolása hozza létre az ovulációt kiváltó LH-csúcsot. A GnRH-pulzusok gyakorisága befolyásolja a gonadotropin-elválasztás mintázatát; a folyamatos GnRH-hatás kezdeti serkentést követően csökkenti az agyalapi mirigy válaszkészségét.

Klinikai vonatkozás – funkcionális hypothalamicus amenorrhoea: *Intenzív testmozgás, alacsony energiabevitel vagy krónikus stressz esetén a kisspeptin-KNDy rendszer gátlása csökkenti a GnRH-pulzus-frekvenciát → FSH és LH szuppresszió → oligo-/amenorrhoea, hypoestrogenismus. Ez fokozott osteoporósis-kockázattal jár. A „female athlete triad" (amenorrhoea + alacsony energia hozzáférhetőség + csontdenzitás-csökkenés) felismerése szülésznői anamnézisfelvételkor is releváns.*

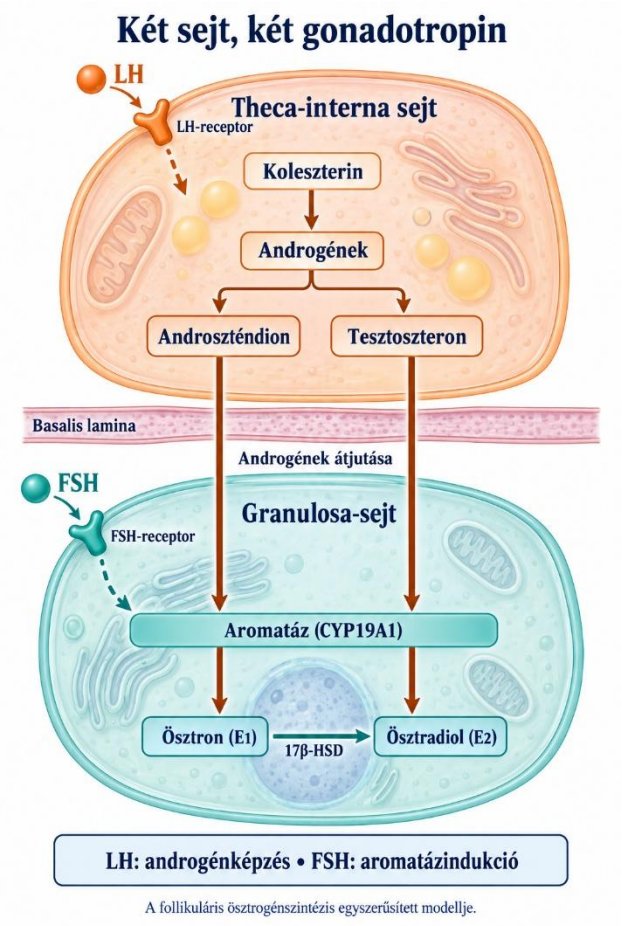
5.1.2 Az adenohypophysis – FSH és LH

Az agyalapi mirigy elülső lebenyének gonadotróp sejtjei két szorosan rokon glikoprotein-hormont – FSH-t (follikulus-stimuláló hormon) és LH-t (luteinizáló hormon) – termelnek. Mindkettő heterodimer: egy közös α-alegységből (amellyel a TSH és a hCG is rendelkezik) és egy hormonspecifikus β-alegységből áll. A β-alegység adja a hormon specificitását, azonban a funkcionális receptorkötéshez az α- és β-alegység megfelelő térbeli kapcsolódása szükséges.

Az FSH fő célsejtjei a follikulus granulosa-sejtjei: serkenti a tüszőnövekedést, az aromatáz-enzim (CYP19A1) expresszióját, valamint a follikuláris fázisban az inhibin B termelését. Az inhibin A-t a domináns follikulus és főként a sárgatest termeli, LH-hatásra. Az LH elsősorban a theca-interna sejtjeit, valamint a luteális fázisban a corpus luteum granulosa-lutein és theca-lutein sejtjeit stimulálja: androgénszintézist indít a theca-sejtekben, az LH-csúcs feloldja az oocyta meiotikus blokádját és kiváltja az ovulációt, majd fenntartja a corpus luteum progeszteron-termelését.

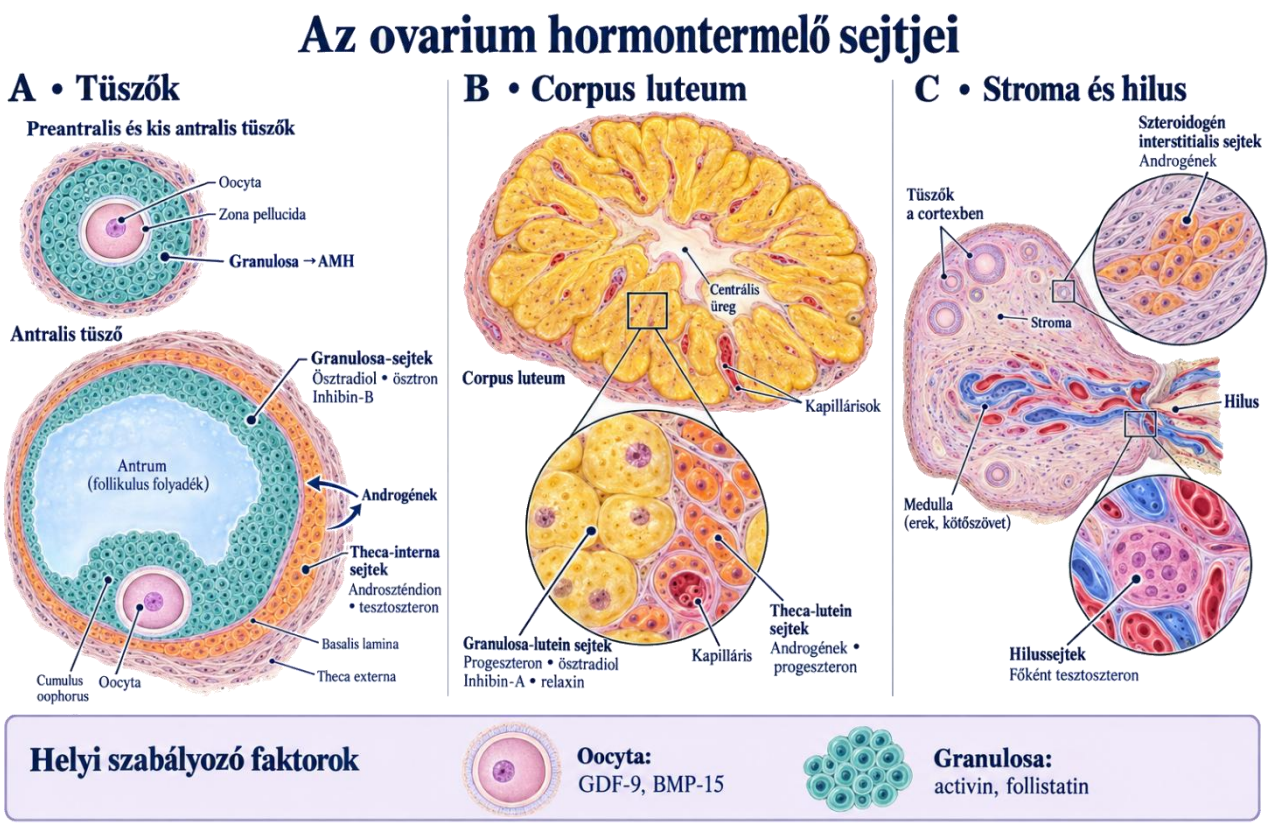
5.1.3 Az ovarium hormontermelése – a „két-sejt, két-gonadotropin" modell

Az ovárium nem egységesen termel ösztrogént: a theca-interna sejtek LH-hatásra elsősorban androszténdiont (kisebb részben tesztoszteront) szintetizálnak, amelyek diffúzióval átjutnak a szomszédos granulosa-sejtekbe. Ott az FSH által indukált aromatáz (CYP19A1) az androszténdiont ösztronná (E1), a tesztoszteront ösztradiollá (E2) alakítja; az ösztron ezt követően 17β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz (17β-HSD) hatására részben szintén E2-vé konvertálódik. Ez a „kétlépéses, kétsejtű" szteroidogenezis magyarázza, miért szükséges mindkét gonadotropin a normális ösztrogénszintézishez: FSH-hiány, LH-hiány vagy aromatáz-defektus egyaránt anovulációt – ez utóbbi egyúttal androgénfelhalmazódást és virilizációt is – okoz.



5.3. ábra: A follikuláris ösztrogénszintézis kétsejtes modellje. Az LH a theca-interna sejtek androgénképzését serkenti. Az androgének a basalis laminán át a granulosa-sejtekhez jutnak, ahol az FSH által indukált aromatáz az androszténdiont ösztronná, a tesztoszteront ösztradiollá alakítja. Az ösztronból 17β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz közreműködésével további ösztradiol képződhet. A szaggatott nyilak hormonális szabályozást, a folytonos nyilak anyagátjutást és átalakulást jelölnek. Egyszerűsített séma, a köztes szteroidképzési lépések feltüntetése nélkül.

HORMON	FORRÁS	FŐBB HATÁSOK ÉS KLINIKAI VONATKOZÁSOK
Ösztradiol-17β (E_2)	Granulosa-sejtek (aromatáz/CYP19A1); döntő forrás: domináns follikulus	Reproduktív hatások • Endometrium proliferációja (uterotróp hatás: a méh és az endometrium trofikus serkentése) • Cervicalis nyálka hígulása (spermium-penetráció elősegítése) • Hüvelyhám érése és proliferációja • Preovulatorikus LH-csúcsra vonatkozó pozitív feedback (tartósan magas E_2) Szisztémás hatások • Negatív feedback FSH-ra a follikuláris fázisban (hypothalamus + adenohypophysis szinten) • Csontdenzitás fenntartása: oszteoklasztok gátlása → csontreszorpció↓ • Kardiovaszkuláris védőhatás (premenopauzában)
Progeszteron (P_4)	Corpus luteum granulosa-lutein sejtjei (luteális fázis); várandósságban placenta	Reproduktív hatások • Endometrium szekréciós átalakulása (implantációra való felkészülés) • Cervicalis nyálka besűrűsödése (spermium- és kórokozó-barrier) • Méhizom-nyugtatás (várandósságban: kontrakciók gátlása) • Emlőmirigy alveolusainak fejlődése (E_2 a ductusokat, P_4 az alveolusokat serkenti) Negatív feedback mechanizmus • Elsősorban a hypothalamuson hat: GnRH-pulzusfrekvencia lassítása (dynorfin közvetítésével) → FSH és LH szekréció↓ • Bazális testhőmérséklet ↑ ~0,3–0,5 °C (ovuláció detektálására alkalmas)
Inhibin B	Kis–közepes antrális follikulusok granulosa-sejtjei (follikuláris fázis)	• Szelektív FSH-szuppresszió az adenohypophysisben → domináns follikulus szelekciója • LH-szekréciót *nem* befolyásolja számottevően • Alacsony inhibin B = csökkent ovariális rezerv (klinikai marker)
Inhibin A	Domináns follikulus + corpus luteum (luteális fázis)	• Szelektív FSH-csökkentés az adenohypophysisben (LH-t nem gátolja) • Az E_2-negatív feedbacktől *független* FSH-gátló mechanizmus – ez didaktikailag fontos különbség az inhibin B-hez képest • Luteális fázisban meggátolja a korai follikuláris rekrutációt a következő ciklus előtt
AMH (Anti-Müllerian hormon)	Kis antrális follikulusok granulosa-sejtjei (FSH-független)	• FSH-független tüszőrekrutáció gátlása (primordialis follikulusok „felesleges" aktivációjának megakadályozása) • Az ovariális rezerv legjobb hormonális markere Klinikai vonatkozások • Magas AMH → PMOS (túlzott antrális follikulus-szám) • Alacsony AMH → csökkent rezerv, korai menopauza kockázata • Férfiakban: Sertoli-sejtek termelik; Müller-cső regressziójáért felelős az embrionális fejlődés során
Activin	Granulosa-sejtek (autokrin/parakrin); adenohypophysis (endokrin forrás is)	• Az adenohypophysisben fokozza az *FSH-β alegység transzkripcióját* → FSH-szintézis és -szekréció↑ (nem csupán „érzékenység-fokozás") • Parakrin hatással a granulosa-sejteken fokozza az FSH-receptor expresszióját • Az inhibinnel azonos receptor-rendszeren (ACVR/SMAD-útvonal) hat, ellentétes irányban: activin = FSH↑, inhibin = FSH↓ • Az activin/inhibin arány finomhangolja a follikulogenezis ütemét



A hormontermelés a tüszőfejlődés és a ciklus szakasza szerint változik. Sematikus ábra.

5.4. ábra: Az ovarium hormontermelő sejtjei. ***A:*** *A növekvő tüszők granulosa-sejtjei AMH-t, ösztrogéneket és inhibineket termelnek, fejlődési állapotuktól függően; a theca-interna sejtek elsősorban androgénforrást biztosítanak.* ***B:*** *A corpus luteum granulosa-lutein és theca-lutein sejtjeinek együttműködése támogatja a luteális hormontermelést, amelynek meghatározó terméke a progeszteron.* ***C:*** *A szteroidogén interstitialis sejtek és a hilussejtek szintén hozzájárulnak az androgéntermeléshez. Az alsó sáv a helyi szabályozás néhány fontos faktorát emeli ki. Sematikus ábra; a feltüntetett termékek az egyes sejtcsoportok jellemző, nem kizárólagos szekréciós profilját mutatják.*

5.2 Az ovarialis ciklus

5.2.1 Follikulogenezis – a tüszőérés folyamata

A follikulogenezis a primordiális tüszőállomány (ovariális rezerv) folyamatos csökkenése és szelektív érése révén zajlik. Születéskor kb. 1–2 millió primordiális folliculus van jelen, menarche-kor kb. 300 000–400 000 marad, és ebből az egész reproduktív élet során csupán ~400–500 jut el az ovulációig – a többi atrézia útján elpusztul. Az atrézia nem kóros: a follikulogenezis természetes „minőségi szűrője".

A tüszőfejlődés korai szakaszai – a primordiálisból primer, majd szekunder follikulussá érés – gonadotropin-függetlenek: évek, sőt évtizedek alatt zajlanak. Csak az antrális stádiumtól válik a fejlődés FSH-függővé, és az ún. rekrutálható készlet tüszői reagálnak a ciklus elején emelkedő FSH-szintre.

5.2.1.1 A domináns follikulus szelekciója – az FSH-küszöb elv

A korai follikuláris fázisban (1–5. nap) 5–15 kis antrális tüsző egyidejűleg reagál a ciklus eleji FSH-emelkedésre. Ezek közül a legmagasabb FSH-receptor-sűrűségű, legérzékenyebb tüsző – a leendő domináns folliculus – a legtöbb E2-t termeli. Az emelkedő E2 negatív visszacsatolással csökkenti az FSH-szintet; a csökkenő FSH nem elegendő a szubdominális tüszők számára, amelyek ezért atréziába mennek át. A domináns follikulus eközben LH-receptorokat is megjelenít a granulosa-sejtjein, így képessé válik az LH-csúcsra reagálni. A ciklus 10–12. napján a Graaf-follikulus átmérője eléri a 18–24 mm-t, és az E2-szint >200 pg/ml fölé emelkedik.

Klinikai vonatkozás – AMH és ovariális rezerv: *Az AMH a kis antrális follikulusok (2–10 mm) granulosa-sejtjei által termelt glikoprotein, amelynek szintje jól korrelál a rekrutálható tüszőkészlettel. Magas AMH (>5–6 ng/ml) poliendokrin metabolikus ovariális szindrómára (PMOS, korábbi nevén policisztás ovárium szindróma, PCOS), alacsony (<1 ng/ml 35 év alatt) csökkent ovariális rezervre utal. Az AMH meghatározása – antral follicle count (AFC) ultrahanggal kiegészítve – az IVF-protokoll tervezésének alapja és a korai menopauzakockázat becslésének eszköze.*

5.2.2 Ovuláció

Az ovuláció az érett petesejt kibocsátása a domináns follikulusból, amelyet az LH-csúcs (LH surge) indít el. Ez a mechanizmus a menstruációs ciklus legkritikusabb eseménye: időzítése, mértéke és az ovulált oocyta minősége meghatározza a fogamzási esélyt.

5.2.2.1 A pozitív visszacsatolás és az LH-csúcs kialakulása

A follikuláris fázis csúcsán – kb. a ciklus 12–13. napján – az E_2-szint 200 pg/ml fölé emelkedik, és ezt a szintet legalább 48 órán át fenntartja. Ez a tartósan magas E_2-szint a korábbi negatív visszacsatolással ellentétben pozitív visszacsatolást vált ki a hypothalamuson és az adenohypophysisen: fokozott GnRH-szekréció, majd LH-csúcs (LH-surge) következik. A kiváltó mechanizmus lényege, hogy a magas E_2 a hypothalamus kisspeptin-neuronjain progeszteronreceptor (PR) expressziót indukál; a preovulatorikus fázisban a domináns follikulus granulosa-sejtjei által termelt kis mennyiségű progeszteron ezeket a felülregulált receptorokat aktiválja, ami tovább erősíti a GnRH-szekréciót. Az LH-surge kezdetétől számítva kb. 34–36 óra múlva következik be az ovuláció.

Az ovuláció molekuláris kaszkádja (LH-csúcs hatására):

1. **LH → cAMP↑ → PKA → EGF-szerű faktorok (amphiregulin, epiregulin) → EGFR-aktiváció → COX-2 indukció → PGE_2 és $PGF_2\alpha$ szintézis**
2. **PGE_2 → follikuláris fal duzzadása, simaizom-relaxáció; $PGF_2\alpha$ → simaizom-kontrakció (együttes hatás: follikuláris ruptura elősegítése)**
3. **MMP-k (mátrix-metalloproteázok) és plazminogén-aktivátorok aktiválása → kollagénlízis, follikuláris ruptura**
4. **Cumulus-expanzió: hialuronán-alapú ECM → az oocyta „párnázása" és a cumulus-oocyta komplex tubáris transzportjának elősegítése**
5. **Oocyta meiotikus érés: GV-arrest (profázis I.) → GVBD → metafázis I. → első poláris test kilökése → MII-arrest (fertilis petesejt)**

Az ovulációt kísérő cumulus expanzió különösen fontos: a hialuronán-gazdag extracelluláris mátrix, amelyet a COX-2 és a prostaglandin által szabályozott gének termelnek, nemcsak mechanikailag védi a petesejtet, hanem a tuba csilló-hámjához is rögzíti, megkönnyítve a transzportot. COX-2-gátló gyógyszerek (NSAID-ok, pl. diklofenak) ezért interferálhatnak az ovulációval: tartós alkalmazásuk „luteinizált nem-rupturált tüsző" (LUF) szindrómát okozhat.

Klinikai alkalmazás – LH-teszt és termékenységi ablak: *Az ovuláció házi vizelet-LH-teszttel megbecsülhető: a pozitív eredménytől számítva 12–36 órán belül következik be az ovuláció. A petesejt 12–24 óráig termékenyíthető meg; a spermiumok a női nemi utakban 3–5 napig maradnak életképesek. A legtermékenyebb időszak az ovulációt megelőző 5 nap és az ovuláció napja. Az ovuláció utáni 0,3–0,5 °C-os bazális testhőmérséklet-emelkedés (a P4 hőemelő hatása) utólag igazolja az ovulációt.*

5.2.3 A luteális fázis – corpus luteum és progeszteron-dominancia

Az ovulációt követően az üres tüszőből sárgatest (corpus luteum, CL) képződik: a granulosa- és theca-sejtek luteinizálódnak, lutein-pigmentet halmoznak fel, és LH-stimulációra progeszteront, ösztradiolt és inhibin A-t termelnek. A luteális fázis ép működése – különösen a megfelelő P4-szint – az implantációra és a korai várandósságra való felkészülés előfeltétele.

A corpus luteum progeszterontermelése a ciklus 21. napja körül éri el maximumát (kb. 10–20 ng/ml, azaz 30–60 nmol/l). Ez klinikailag is mérhető: a 21. napon vett P4 >16 nmol/l (>5 ng/ml) igazolja a megelőző ovulációt, az ennél alacsonyabb érték az ovuláció elmaradására utal. Ha ovuláció történt, de a P4 30 nmol/l (10 ng/ml) alatt marad, luteális fázis defektus (LPD) gyanúja merül fel, amelyet az ismétlődő vetélések egyik feltételezett okának tartanak.

5.2.3.1 Luteolízis – ha nincs várandósság

Ha termékenyítés nem történt, a corpus luteum ~14 nappal az ovuláció után luteolízisen megy át: az LH-szint a negatív P4-visszacsatolás és a lokális prostaglandin $F_2\alpha$ hatásának következtében csökken; apoptózis indul a lutein-sejtekben; a P4, E2 és inhibin A szintje zuhan. A visszaesés feloldja a HPO-gátat: az FSH újra emelkedik, és megkezdődik az új ciklus follikuláris rekrutációja. A corpus luteum heges szövetté – corpus albicanssá – zsugorodik.

Ha várandósság jön létre – a hCG mint a luteális fázis megmentője: A beágyazódó blasztociszta szincitiotrophoblastja már az implantáció megkezdésekor (6–7. nap) hCG-t (human choriogonadotropin) termel, amely az LH/hCG-receptoron hat a corpus luteum sejtjeire. A hCG „megmenti" a corpus luteumot a luteolízistől: a sárgatest graviditásos sárgatesté (corpus luteum graviditatis) válik, és folytatja a progeszteron-termelést a 7–9. hétig, amíg a placenta át nem veszi ezt a szerepet (luteoplacentáris váltás).

5.3 Az endometriális (uterinalis) ciklus

Az endometrium az ovariális hormonokra reagálva havonta teljes morfológiai és funkcionális átalakuláson megy át. A funkcionális réteg (stratum functionalis) teljesen megújul, míg a bazális réteg (stratum basalis) megmarad és regenerációs forrásként szolgál. Az endometriális ciklus három, egymást követő fázisra tagolódik.

5.3.1 Proliferációs fázis (5–14. nap) – ösztrogén-dominancia

A menstruáció után az E2 hatására a bazális réteg sejtjei intenzív mitotikus aktivitásba kezdenek. Az endometrium vastagsága 1–2 mm-ről fokozatosan 8–14 mm-re nő. A mirigyek egyenesen futó, csöves struktúrák, magas, mitotikusan aktív hengerhámsejtek bélelik; a stroma orsó alakú, proliferáló sejtekből áll. A spirális artériák megnyúlnak és tekerednek, előkészítve a fokozott vérellátást a szekréciós fázishoz. Az ösztradiol eközben saját receptorait (ERα) és a progeszteron-receptorokat (PR-A, PR-B) egyaránt up-regulálja (felszabályozza) – ez utóbbival biztosítva az endometrium P4-érzékenységét a luteális fázisban.

5.3.2 Szekréciós fázis (15–28. nap) – progeszteron-dominancia

Az ovuláció után a corpus luteum progeszteronja átveszi a vezérlést. A P4 hatására az endometrium szekréciós-implantációs állapotba kerül: a proliferáció leáll, a mirigyek kanyargóssá és zsákszerűvé válnak, glikogén-gazdag szekrétumot termelnek – ez a fejlődő blasztociszta táplálékforrása. A stroma predecidua-reakción megy át: a stromális sejtek megnagyobbodnak, glikogén- és lipidgranulumokat halmoznak fel. A spirális artériák erősen kanyarulatos, fokozottan vérellátott struktúrákká alakulnak.

A szekréciós fázis 20–24. napján – az „implantációs ablak" (Window of Implantation, WOI) alatt – jellegzetes morfológiai változások zajlanak le: a luminális hám felszínén megjelennek a pinopodák (ujjszerű nyúlványok), amelyek az endometrium fogékonyságának morfológiai markerei. Eközben az adhéziós molekulák expressziója átrendeződik: az MUC1 mucin (antiadhéziós) csökken, az integrin αvβ3 és az L-szelektin fokozódik, a LIF (leukemia inhibitory factor) citokin szintje emelkedik – mindezek a blasztociszta befogadásának molekuláris feltételeit teremtik meg.

Az implantációs ablak klinikai jelentősége (ERA-teszt): *A WOI az egyénben stabil, de egyénenként eltérő lehet: egyes nőknél a fogékony állapot nem a ciklus 20–24. napján, hanem korábban vagy később áll fenn. Az ERA (Endometrial Receptivity Array) transzkriptomikai teszt az endometrium génexpressziós mintázata alapján meghatározza az egyén WOI-ját, lehetővé téve a személyre szabott embrióbeültetési időpont meghatározását IVF-programokban. Alkalmazása ismételt implantációs sikertelenségben merül fel, de klinikai haszna nem bizonyított*

5.3.3 Menstruáció (1–4. nap) – a ciklus megújulása

Ha nem történt megtermékenyítés és implantáció, a luteolízis következtében a P4 és E2 szintje meredeken esik. Ez a hormonhatás az endometrium összeomlásához vezet, amelynek folyamata pontosan koordinált.

A P4-szint csökkenése elsőként a spirális artériák ritmusos vasokonstrikciójához vezet: az ischaemiás endometrium sejtjei prosztaglandinokat ($PGF_2\alpha$) és mátrix-metalloproteázokat (MMP-k) bocsátanak ki. A $PGF_2\alpha$ tovább fokozza a vaszokonstrikciót és uteruskontrakciót vált ki – ez a menstruációs görcs (dysmenorrhoea) molekuláris alapja. Az MMP-k kollagénbontása révén a funkcionális réteg leválik, a megszakadt spirális artériák véreznek. Az átlagos menstruációs vérveszteség 30–80 ml (>80 ml: menorrhagia), az átlagos időtartam 3–7 nap. A bazális réteg eközben intakt marad, és az emelkedő E2 hatására azonnal megkezdődik a regeneráció.

5.3.3.1 A cervicalis nyálka ciklikus változásai

A méhnyak nyálkája nem passzív válaszfalként, hanem aktív reprodukciós szervként funkcionál: összetétele és viszkozitása ciklus-specifikus változásokon megy át. A follikuláris fázisban az ösztradiol bő, vizes, átlátszó, nyújtható nyálkát eredményez – ezt a tulajdonságot a szakirodalomban *Spinnbarkeit*-ként vagy **cervicalis nyújthatóság**ként hivatkoznak, mértéke ovuláció körül meghaladja a 6 cm-t -, amelynek kristályos szerkezete ferning-képet (páfrány-mintázatot) mutat mikroszkóp alatt – ez a spermium „csatornája". Ovuláció körül a nyálka a maximálisan hígult és áteresztő állapotban van. A luteális fázisban a progeszteron sűrű, opaque, hálózatos nyálkává alakítja, amely gátolja a spermiumok átjutását és bakteriális ascendáló fertőzések ellen is véd. Várandósságban a cervicalis nyákdugó (mucus plug) teljes mechanikai és immunológiai barrierként funkcionál.

5.4 A ciklus hormonális dinamikája – összefoglaló áttekintés

Az alábbi táblázat a 28 napos menstruációs ciklus ovariális eseményeit, gonadotropin- és szteroidszintjeit, valamint az endometrium állapotát foglalja össze napra lebontva.

NAP	OVARIÁLIS ESEMÉNY / HORMONÁLIS VÁLTOZÁS	ENDOMETRIUM ÁLLAPOTA
1–4.	Menstruáció. FSH ↑ (emelkedik, a P4/E2 visszaesése feloldja a gátat). LH alacsony. E2 és P4 alacsony. Új follikuláris rekrutáció indul.	Deszkvamáció: a funkcionális réteg lelökődik. Bazális réteg intakt.
5–9.	Follikuláris növekedés. FSH csúcsa → majd fokozatosan csökken az E2-feedback miatt. E2 lassan emelkedik. P4 alacsony. Domináns follikulus kiválik.	Korai proliferáció: egyenes, csöves mirigyek. Endometrium-vastagság 4–6 mm.
10–12.	Domináns follikulus ~18 mm. E2 >200 pg/ml (csúcs). FSH szupprimált. LH mérsékelt emelkedés. Granulosa-sejteken LH-receptor megjelenik (FSH-hatásra).	Késői proliferáció: maximális vastagság (8–14 mm). Spirális artériák tekeredenek.
13.	E2 >200 pg/ml tartósan → POZITÍV FEEDBACK → GnRH-löket → LH-SURGE (↑↑↑). P4 enyhe emelkedése (kezdő luteinizáció jelzője).	Maximális vastagság. PR-sűrűség maximális – P4-ra való felkészülés.
14.	OVULÁCIÓ (~LH-surge kezdetétől 34–36 óra). E2 kissé csökken. P4 emelkedni kezd. Corpus luteum kialakulása.	Átmenet proliferáció → szekréció. Mirigyek kezdenek kanyarodni.
15–21.	Corpus luteum aktív. P4 csúcs: 10–20 ng/ml (21. napon). E2 második csúcs (mérsékelt: 100–300 pg/ml). Inhibin A magas → FSH szupprimált.	Szekréciós fázis: zsákos mirigyek, glikogén-szekrétum. Pinopodák 20–24. napon. Predecidua-reakció.
22–26.	Corpus luteum regresszió. P4 és E2 fokozatosan csökken. FSH lassan emelkedni kezd. Inhibin A csökken.	Késői szekréciós fázis. Fokozott edema a stromában.
27–28.	Luteolízis. P4 és E2 mélyponton. FSH ↑↑ (új rekrutáció). Spirális artéria vaszokonstrikció indul.	Preischaemiás stádium. MMP-k (szöveti lebontás) és $PGF_2\alpha$ (vazokonstrikció, méhizom-kontrakció) aktiválódnak → menstruáció küszöbén.

5.5 A várandósság korai hormonális meghatározása

A beágyazódással az embrió nemcsak megtelepszik az endometriumban, hanem aktívan beavatkozik az anya hormonális szabályozásába. A szincitiotrophoblast (STB) által termelt hCG az a molekuláris „üzenet", amellyel az embrió közli létét az anyai szervezettel, és megakadályozza a ciklus folytatódását.

5.5.1 A hCG – szerkezet és hatásmechanizmus

A hCG (human chorionic gonadotropin) heterodimer glikoprotein-hormon: α-alegysége azonos az FSH, LH és TSH α-alegységével, a biológiai specificitást a β-alegység adja. A hCG β-alegysége kb. 80%-ban homológ az LH β-alegységével, de egy 24 aminosavas C-terminális peptiddel (CTP) hosszabb. A CTP O-glikozilációja és a magasabb sziálsavtartalom magyarázza a hCG jóval hosszabb felezési idejét (hCG ~24–36 óra vs. LH ~20–30 perc). A hCG a corpus luteum lutein sejtjein lévő LH/hCG-receptorhoz (LHCGR, Gs-kapcsolt GPCR) kötődik, cAMP-termelést serkent, és fenntartja a progeszteron (P4) és az ösztradiol (E2) szintézisét.

A hCG tehát nem új hatást vált ki: azt teszi, amit az LH tenne – de tartósan, hiszen a trophoblast folyamatosan termeli, és szintje a korai várandósságban exponenciálisan emelkedik (kezdetben kb. 48–72 óránként duplázódik). Szerkezeti hasonlósága miatt magas plazmaszint esetén, jellemzően a hCG-csúcs idején (8–11. hét), a TSH-receptort is stimulálhatja, ami átmeneti TSH-csökkenést, esetenként gesztációs tranziens thyreotoxicosist okozhat. A hyperemesis gravidarum és a gesztációs thyreotoxicosis gyakori együttes előfordulását közös háttértényező, a magas hCG-szint magyarázza – a pajzsmirigy-túlműködés nem oka a hányingernek. A várandóssági hányinger és hányás patomechanizmusa többtényezős; a jelenlegi evidencia szerint kulcsszerepe van a placenta által termelt GDF15 hormonnak és az anya erre való érzékenységének.

5.5.2 A hCG dinamikája és a luteoplacentáris váltás

A táblázat első sora a megtermékenyítéstől számított napokat (post conceptionem, p.c.), a második a ciklusnapot, a további sorok gesztációs hetet (az utolsó menstruáció első napjától számítva) jelölnek; a p.c. napokhoz kb. 14 napot adva kapjuk a gesztációs időt. A hCG-referenciatartományok rendkívül szélesek, ezért egyetlen mért érték diagnosztikailag keveset mond: a klinikai döntésben a sorozatmérések dinamikája és az ultrahanglelet a meghatározó.

Implantáció (p.c. 6–10. nap)	Az STB megkezdi a hCG termelését, de a szérumszint eleinte gyakorlatilag nem mérhető; az anyai szérumban jellemzően az ovuláció utáni 8–10. naptól mutatható ki. Vizelettesztt még nem detektálható.
Elmaradt menstruáció (28. ciklusnap ≈ 4. gesztációs hét)	Jellemzően 25–100 mIU/ml, nagy egyéni szórással. A vizeletteszt érzékenységi határán (~10–25 mIU/ml); a várandósságok kb. 10%-ában ekkor még nem mutatható ki hCG (késői implantáció). A szérum β-hCG laboratóriumi meghatározása megbízhatóbb (a továbbiakban β-hCG: a szérum totál hCG-t mérő laboratóriumi vizsgálat).
5. gesztációs hét	18–7340 mIU/ml. A vizeletteszt az esetek döntő többségében pozitív. TV-UH: a petezsák ábrázolható lehet.
6. gesztációs hét	1080–56 500 mIU/ml. TV-UH: intrauterin petezsák, szikhólyag, gyakran már szívműködés is igazolható; a szívműködés hiánya ekkor még nem kóros (sokszor csak a 6,5–7. héten ábrázolható). Az intrauterin várandósság igazolása gyakorlatilag kizárja az ektópiás várandósságot.
9–12. gesztációs hét	25 700–288 000 mIU/ml; a csúcs jellemzően a 8–11. hét között. A hányinger, hányás ekkor a legkifejezettebb (többtényezős, GDF15). Magas hCG mellett TSH-receptor-keresztreakció: átmenetileg alacsony TSH.
13–16. gesztációs hét	↓ (13 300–254 000 mIU/ml). A hCG csökkenő, majd platószerű trendje normális. A luteoplacentáris váltás (7–9. hét) ekkorra lezajlott: a P4-et a placenta termeli, az ösztrogének a fetoplacentáris egységben képződnek.

Luteoplacentáris váltás (7–9. hét): A 7–9. gesztációs hét folyamán a progeszterontermelés fő forrása a corpus luteum graviditatisról a placentára tevődik át, a sárgatest ezt követően funkcionálisan fokozatosan visszafejlődik. A placenta a progeszteront anyai LDL-koleszterinből szintetizálja. Ösztrogéneket viszont önállóan nem képes előállítani, mert hiányzik belőle a CYP17 (17α-hidroxiláz/17,20-liáz) enzim: a kiindulási C19-prekurzor a magzati mellékvesekéreg által termelt DHEA-S, az ösztriolé pedig a magzati májban 16α-

hidroxilált DHEA-S (fetoplacentáris egység). A P4- és az ösztrogénszint ettől fogva a várandósság végéig tovább emelkedik. Klinikai szempontból döntő: a corpus luteum eltávolítása a 7. hét előtt progeszteronpótlás nélkül vetéléshez vezet, a 9. hét után már nem; a gyakorlatban a 10. hét előtti eltávolítást követően biztonsági okból progeszteronpótlás javasolt.

5.5.3 A termékenyítés hormonális hatásai – összefoglalás

A megtermékenyítés és a sikeres implantáció a reprodukciós rendszer hormonális viszonyait alapvetően megváltoztatja. Az alábbi összefoglalás a kulcsesemények és a kapcsolódó hormonális változások sorát mutatja be a termékenyítéstől a luteoplacentáris váltásig. Az első három sor a megtermékenyítéstől számított napokat (post conceptionem, p.c.), az utolsó sor gesztációs hetet jelöl.

p.c. 6–7. nap (implantáció kezdete)	Az STB hCG-termelése megindul. Várandósság hiányában a sárgatest a luteális fázis végén elsorvad (luteolízis); a hCG az LH/hCG-receptoron keresztül „megmenti" a corpus luteumot → a P4- és E2-termelés folytatódik, a luteolízis elmarad.
p.c. 8–12. nap (implantáció befejezése)	hCG szintje exponenciálisan emelkedik. Endometrium szekréciós állapota stabilizálódik, decidualizáció fokozódik. Menstruáció elmarad (P4-hatás fenntartott).
p.c. 14–28. nap (≈ 4.–6. gesztációs hét)	A hCG-szint meredeken emelkedik. P4 >15–20 ng/ml: a myometrium nyugalmának fenntartása, a cervicalis nyákdugó kialakulása, immunmoduláció. A magas E2- és P4-szint negatív feedbackje (kisebb részben az inhibin A) → GnRH-, FSH- és LH-szuppreszszió → nincs follikulusérés, nincs új ciklus.
7–9. gesztációs hét (luteoplacentáris váltás)	A placenta a progeszteron fő forrásává válik (anyai LDL-koleszterinből); az ösztrogének a fetoplacentáris egységben, magzati DHEA-S-ből képződnek. A corpus luteum graviditatis funkcionálisan visszafejlődik. A hCG-szint a 8–11. hét körüli csúcs után csökkenni kezd, a P4 és az ösztrogének tovább emelkednek.

β-hCG a klinikai gyakorlatban – mikor aggódjunk?

- *Ektópiás várandósság gyanúja: ha a β-hCG meghaladja a diszkriminációs zónát, de transvaginalis ultrahangvizsgálattal intrauterin várandósság nem látható, ismeretlen lokalizációjú várandósságról (PUL) beszélünk, és ektópiás graviditásra kell gondolni. A diszkriminációs zónát a jelenlegi ajánlások óvatosan, akár 3500 mIU/ml-ben határozzák meg, hogy egy életképes intrauterin várandósság ne kerüljön tévesen megszakításra; egyetlen érték alapján nem születhet döntés. A sürgősséget a hemodinamikai állapot és a klinikai kép (hasi fájdalom, hüvelyi vérzés, peritonealis izgalmi jelek) határozza meg → instabil betegnél ruptura gyanúja: AZONNALI ellátás.*
- *Lassú β-hCG-emelkedés: életképes intrauterin várandósságban a 48 óra alatti minimálisan várható emelkedés a kiindulási értéktől függ: <1500 mIU/ml esetén ~49%, 1500–3000 mIU/ml között ~40%, >3000 mIU/ml felett ~33%. Ennél lassabb emelkedés nem életképes várandósság (vetélés) vagy ektópiás graviditas gyanúját veti fel, de önmagában nem diagnosztikus – az ektópiás esetek egy részében az emelkedés normális ütemű. Mindig ultrahanggal és ismételt méréssel együtt értékelendő.*
- *Kórosan magas β-hCG: hydatidiform mola (komplett molában gyakran >100 000 mIU/ml), multiplex várandósság, gesztációs trophoblast neoplázia.*
- *Első trimeszteri kombinált szűrés: a trisomia 21 jellemző mintázata az emelkedett szabad β-hCG (~2 MoM) és az alacsony PAPP-A (~0,4–0,5 MoM). Az eltérés MoM-ban értendő; abszolút értéke gyakran a normál tartományban marad, ezért ez nem a „kórosan magas β-hCG" kategóriája.*
- *β-hCG-követés mola után: a kiürítést követően hetente β-hCG-mérés a normalizálódásig (egymást követő negatív értékek); a normalizálódás utáni követés hossza a mola típusától függ (komplett molánál hosszabb, parciálisnál rövidebb), a hatályos szakmai ajánlás szerint. Gesztációs trophoblast neoplázia (GTN) a FIGO-kritériumok alapján: β-hCG-plató legalább 4 mérésen át 3 hétig, vagy >10%-os emelkedés legalább 3 mérésen át 2 hétig. GTN esetén kemoterápia (pl. methotrexát, actinomycin D) indokolt.*

5.6 Klinikai vonatkozások szülésznők számára

5.6.1 Anamnézis és cikluselemzés

A részletes menstruációs anamnézis – a ciklus hossza, regularitása, a vérzés mennyisége és minősége, a fájdalom jellege, az intermenstrualis tünetek (Mittelschmerz, nyálkaváltás) – a nőgyógyászati gondozás egyik legfontosabb diagnosztikai eszköze. Amenorrhoea, oligomenorrhoea, polymenorrhoea vagy dysmenorrhoea minden esetben meghatározott hormonális mechanizmusra vezethető vissza, amelynek ismerete nélkül az adekvát tanácsadás nem lehetséges.

5.6.2 Hormonális fogamzásgátlás a ciklus tükrében

A hormonális fogamzásgátlás hatásmechanizmusainak pontos ismerete elengedhetetlen a hatékony tanácsadáshoz és a mellékhatások megértéséhez.

Kombinált orális fogamzásgátló (KOG): Szintetikus ösztrogén (etinilösztradiol) + progesztin → tónusos negatív feedback → FSH+LH szuppresszió → ovuláció gátlás. Kiegészítő hatások: cervicalis nyálka besűrűsödése (spermium-gát), endometrium atrofia (implantációs gátlás), tubus motilitás változás.

Progesztin-only pill (mini pill) / progesztin implantátum: Elsősorban cervicalis nyálka-hatás; részleges ovuláció-gátlás (dózis- és típusfüggő). A desogestrel-tartalmú mini pill megbízhatóan gátolja az ovulációt is.

GnRH-agonisták (pl. leuprorelin, buserelin): Folyamatos stimuláció → down-reguláció (receptor leszabályozás) → mély ovarialis szuppresszió. Endometriózis, myoma, IVF long-protokoll.

GnRH-antagonisták (pl. cetrorelix, ganirelix): Azonnali, kompetitív receptorblokád → gonadotropinok gyors szuppresszió anélkül, hogy iniciális flare hatás lenne. IVF antagonista protokoll.

5.6.3 Cikluszavarok és a szülésznői feladatok

Oligo-/amenorrhoea	Lehetséges okok: PMOS (LH/FSH arány ↑, AMH ↑, androgének ↑), hyperprolactinaemia (prolaktin gátolja a GnRH-t), hypothalamicus amenorrhoea (alacsony kisspeptin), thyreoid zavar. Szülésznői feladat: részletes anamnézis (BMI, sport, stressz, galactorrhoea, tireoid tünetek), nőgyógyászhoz irányítás.
Dysmenorrhoea	Primer: $PGF_2\alpha$-túltermelés → fokozott uteruskontrakció. Szekunder: endometriózis, myoma, adenomyosis. NSAID-kezelés ismertetése (COX-gátlás → PG↓); KOG hatása.
Luteális fázis defektus (LPD)	Elégtelen P4-termelés → feltételezhetően implantációs kudarc, korai vetélés. Gyanújel: igazolt ovuláció mellett 21. napi P4 <30 nmol/l; egységes diagnosztikai kritérium nincs. Kezelés: vaginális progeszteron (IVF-ben a luteális támogatás standard). Szülésznői felismerés: ismétlődő korai vetélések anamnézise.
Implantációs vérzés vs. menstruáció	Implantációs vérzés: foltszerű, rövid (1–2 nap), a várható menstruáció előtt 3–6 nappal, a ciklus 20–24. napján. Várandóssági teszt időzítése: az elmaradt menstruáció első napján megbízható (ha szenzitivitás ≥20 mIU/ml).
Ektópiás várandósság	Kockázati tényezők: korábbi salpingitis, Chlamydia-infekció, endometriózis, korábbi tubáris műtét, IVF. Tünet: alhasi fájdalom + hüvelyi vérzés + β-hCG pozitív + üres méhüreg UH-on. SÜRGŐS utalás: ruptura veszélye életveszélyes vérzéssel jár.
Biokémiai várandósságveszteség	β-hCG kimutatható, de az implantáció nem folytatódik; β-hCG csökken, menstruáció-szerű vérzés. Az összes várandósság ~15–20%-a. Hormonális háttér: elégtelen hCG-termelés, LPD, embrionális chromosomalis hiba.

5.7 A fejezet összefoglalása

A menstruációs ciklust a hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely szabályozza. A GnRH pulzatilis elválasztását a KNDy-idegsejtek hangolják; a hypophysis FSH-t és LH-t termel, az ovarium pedig a két-sejt, két-gonadotropin modell szerint állít elő ösztradiolt. Az inhibinek, az activin és az AMH a tüszőérés finomhangolói, az AMH egyben az ovariális rezerv markere.

A tüszőfejlődés korai szakaszai gonadotropin-függetlenek; az antrális tüszők közül az FSH-küszöb elv szerint választódik ki a domináns follikulus. A tartósan magas ösztradiolszint pozitív visszacsatolással LH-csúcsot vált ki, amelyet 34–36 óra múlva követ az ovuláció. A sárgatest progeszteront termel, várandósság hiányában pedig luteolízisen megy át. Az endometrium erre proliferációs és szekréciós fázissal, majd menstruációval válaszol; a fogékony állapot, az implantációs ablak a ciklus 20–24. napjára esik. A cervicalis nyálka szintén ciklikusan változik.

Ha várandósság jön létre, a syncytiotrophoblast által termelt hCG az LH/hCG-receptoron át megmenti a sárgatestet a luteolízistől. A hCG szintje kezdetben 48–72 óránként megkétszereződik, csúcsát a 8–11. héten éri el; a progeszteront termelést a 7–9. héten a placenta veszi át (luteoplacentáris váltás). A β-hCG klinikai értékelésében a sorozatmérések dinamikája és az ultrahanglelet a meghatározó.

A szülésznő számára ez a tudás a menstruációs anamnézis értelmezésének, a fogamzásgátlási tanácsadásnak, a cikluszavarok felismerésének és az olyan sürgős állapotok észlelésének alapja, mint az ektópiás várandósság vagy a trophoblastbetegség.

5.7.1 Kulcsfogalmak

HPO-tengely – GnRH-pulzusgenerátor / kisspeptin / KNDy-sejtek – Down-reguláció – FSH / LH – Két-sejt, két-gonadotropin modell / Aromatáz (CYP19A1) – Ösztradiol (E2) / Progeszteron (P4) – Inhibin A és B / Activin – AMH / ovariális rezerv – Follikulogenezis / atrézia – FSH-küszöb elv / domináns follikulus – Pozitív E2-visszacsatolás / LH-csúcs – COX-2 / PGE_2 / MMP-k – Luteinizált nem-rupturált tüsző (LUF) – Corpus luteum / luteolízis / corpus albicans – Proliferációs / szekréciós fázis / menstruáció – Implantációs ablak (WOI) / pinopodák / ERA-teszt – MUC1 / integrin $\alpha v\beta 3$ / LIF – Cervicalis nyálka / Spinnbarkeit – Bazális testhőmérséklet – hCG / LH/hCG-receptor – Corpus luteum graviditatis – Luteoplacentáris váltás (7–9. hét) – Fetoplacentáris egység / DHEA-S – Diszkriminációs zóna / ismeretlen lokalizációjú várandósság (PUL) – Ektópiás várandósság – Gesztációs trophoblast neoplázia (GTN) – Funkcionális hypothalamicus amenorrhoea – PMOS – Dysmenorrhoea – Luteális fázis defektus (LPD) – Kombinált orális fogamzásgátló (KOG) – GnRH-agonista / GnRH-antagonista – Biokémiai várandósságveszteség

5.7.2 Ellenőrző kérdések

1. Miért szükséges a GnRH pulzatilis szekréciója, és mi történik folyamatos GnRH-stimuláció esetén? Hogyan vezet az energiahiány vagy a tartós stressz amenorrhoeához?
2. Ismertesse a két-sejt, két-gonadotropin modellt! Melyik sejttípus melyik hormont termeli, és mi az aromatáz szerepe?
3. Hogyan választódik ki a domináns follikulus? Magyarázza el az FSH-küszöb elvet és az inhibin B szerepét! Mit jelez az AMH szintje?
4. Mi a pozitív E2-visszacsatolás feltétele és következménye? Mennyi idővel követi az ovuláció az LH-csúcs kezdetét?
5. Milyen molekuláris lépések vezetnek az ovulációhoz az LH-csúcs után? Mi a COX-2 és az MMP-k szerepe, és miért zavarhatják az ovulációt az NSAID-ok?
6. Hogyan hat a corpus luteum hormontermelése az endometriumra és a HPO-tengelyre? Mi vált ki luteolízist?
7. Jellemezze az endometrium proliferációs és szekréciós fázisát, valamint az implantációs ablakot! Hogyan változik a cervicalis nyálka a ciklus során?
8. Hogyan akadályozza meg a hCG a menstruációt? Miben hasonlít az LH-ra, mikortól mutatható ki, és hogyan változik a szintje az első trimeszterben?
9. Mi a luteoplacentáris váltás, és mi a klinikai jelentősége? Milyen β-hCG-leletek vetik fel ektópiás várandósság vagy trophoblastbetegség gyanúját?
10. Hogyan gátolja az ovulációt a kombinált orális fogamzásgátló, és miben különbözik a GnRH-agonisták és -antagonisták hatása? Sorolja fel az oligo-/amenorrhoea lehetséges okait!

6 Általános fejlődéstan

Progenezis és gametogenezis – megtermékenyítés – barázdálódás és blasztociszta – implantáció – gastruláció és csíralemezek – neurulatio – ősszelvények – lefűződés – magzatfüggelékek – ikervárandósság – fejlődési szakaszok – perinatális átmenet – fejlődésbiológiai alapfogalmak – fejlődési rendellenességek általános okai

Az embriológia – vagy egyedfejlődéstan – azokat a folyamatokat tárgyalja, amelyek során az egyetlen megtermékenyített petesejtből teljes, önálló szervezet fejlődik. Az ember esetében ez a folyamat a progenezistől (az ivarsejtek kialakulásától) a születésen át a posztnatális érésig terjed, és több milliárd sejt összehangolt működésének eredménye. Az egyedfejlődés megértése nélkülözhetetlen a szülésznői szemlélet számára: a várandós gondozása, a prenatális diagnosztika, a fejlődési rendellenességek felismerése és a perinatális ellátás egyaránt erre az alapra épül.

A fejezet az általános fejlődéstan klasszikus témaköreit korszerű molekuláris és klinikai összefüggések mentén tárgyalja: a gametogenezistől a megtermékenyítésen és a korai embrionális fejlődésen át a magzatfüggelékek szövettanáig, az intrauterin fejlődési szakaszok ismertetéséig és a fejlődési rendellenességek általános okainak elemzéséig.

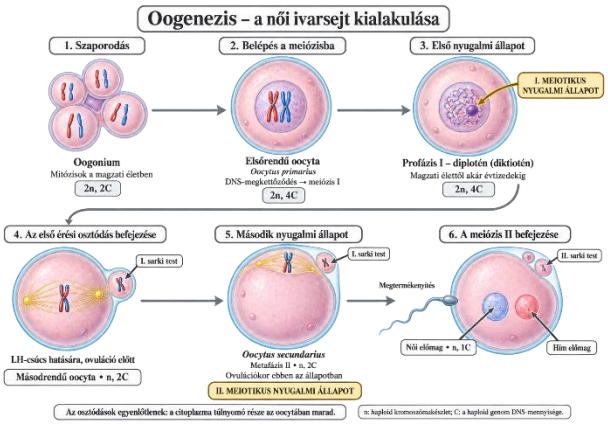
6.1 Progenezis – az ivarsejtek fejlődése

A progenezis (proontogenezis) az egyedfejlődés előkészítő szakasza: magában foglalja az ivarsejteket – a petesejtet és a spermiumot – létrehozó folyamatokat, azaz a gametogenezist, valamint a két ivarsejt egyesülését, a megtermékenyítést. A gametogenezis lényege a diploid (2n) ősivarsejtek haploid (n) gamétákká érése meiózis útján.

6.1.1 A női ivarsejt és az oogenezis

A petesejt (oocyta) az emberi test egyik legnagyobb sejtje: átmérője 0,1–0,15 mm. Sejtmembránja az oolemma, amelyet kívülről egy vastag glikoprotein-réteg, a zona pellucida vesz körül. A zona pellucidán kívül a follikulussejtek sugaras sorba rendeződve alkotják a corona radiatát; ezek mikroboholy-szerű nyúlványai a zona pellucidán átnyúlva kapcsolatot tartanak a petesejt plazmájával. A cytoplazma tartalék tápanyagot – szikanyagot (fehérjéket, lipideket, poliszacharidokat) – tartalmaz, bár az emberi pete oligolecithal jellegű: szikanyag-tartalma lényegesen kevesebb, mint a polylecithalis (erősen szikanyagdús) madaraké és hüllőké. A zona pellucida közelében cortikális granulák helyezkednek el, amelyek a megtermékenyítéskor a polyspermiát akadályozzák meg (zona-reakció).

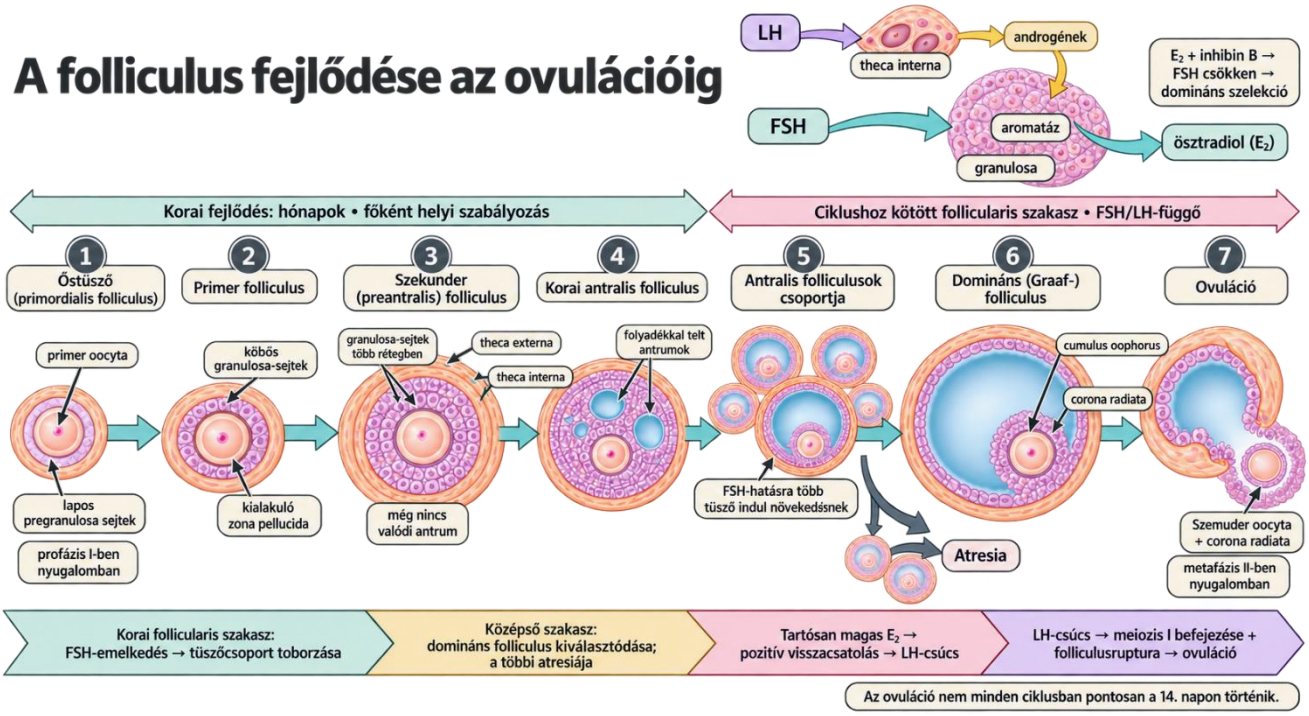
6.1.1.1 Az oogenezis



6.1. ábra: Oogenezis – a női ivarsejt kialakulása. A magzati életben mitózisokkal szaporodó oogoniumokból DNS-megkettőződést követően elsőrendű oocyták alakulnak ki, amelyek meiózisa a profázis I diplotén szakaszában nyugalmi állapotba kerül. A pubertástól az ovulációra kiválasztott oocyta az LH-csúcs hatására befejezi az első érési osztódást: másodrendű oocyta és első sarki test keletkezik. A másodrendű oocyta a metafázis II-ben ismét megáll; az osztódás megtermékenyítés hatására fejeződik be, a második sarki test elkülönülésével és a női előmag kialakulásával. Az egyenlőtlen osztódások során a citoplazma túlnyomó része az oocytában marad. A kromoszómák ábrázolása sematikus; n a haploid kromoszómakészletet, C a haploid genom DNS-mennyiségét jelöli.

Szaporodási szakasz. Az ősivarsejtek a 4–6. fejlődési héten a szikzacskó falából vándorolnak a fejlődő gonadtelepbe, majd a petefészekben mitózissal szaporodva a 4–5. intrauterin hónapra kb. 6 millió oogoniumot hoznak létre. Ezzel párhuzamosan megkezdődik a programozott sejthalál (apoptózis): születésre az ivarsejtek száma ~1–2 millióra csökken, a pubertás idejére pedig ~300 000–400 000 primer oocyta marad. Az oogoniumok a szaporodási fázis végén meiózisukat megkezdik, és primer oocytákká alakulnak – oogonium a születéskor már nem található a petefészekben.

Növekedési szakasz. A pubertástól a menopauzáig tartó időszakban hypophysis-gonadotropinok (FSH, LH) hatására havonta egy primer oocyta éri el a teljes Graaf-tüsző stádiumot. A növekedési szakaszban a petesejt mérete megnő, szikanyagot halmoz fel. Az érintetlen primer oocyta a meiózis profázis I. diktyotén stádiumában évtizedekig nyugalomban marad: a follikulussejtek által termelt OMI (Oocyte Maturation Inhibitor) tartja fenn ezt az állapotot. Ez az elhúzódó meiotikus szünet az anyai életkorral



6.2. ábra: A folliculus fejlődése, ennek hormonális szabályozása. Az FSH hatására a primordiális tüszőből primer, szekunder, majd antrális tüsző fejlődik. A domináns tüsző az LH-csúcs hatására ovulál, maradványából sárgatest képződik.

összefüggő nondiszjunkciós kockázat egyik molekuláris hátterét jelenti.

Érési szakasz. Az LH-csúcs hatására az ovuláció előtt ~34–36 órával a primer oocyta befejezi az első meiotikus osztódást: szekunder oocyta és egy kisméretű első sarki test (polocyta) keletkezik. A szekunder oocyta a meiotikus osztódás II. metafázisában megáll és ebben az állapotban hagyja el a tüszőt. A meiózis II. akkor fejeződik be, ha a spermium behatolása megtörténik: ekkor válik éretté a petesejt és keletkezik a második sarki test.

Klinikai összefüggés – nondiszjunkció és anyai életkor: *A primer oocyta a premeiotikus S-fázis óta évtizedeken át diktyotén nyugalomban marad. Ez idő alatt a kohesin fehérjék, amelyek a testvérkromatidákat összetartják, fokozatosan degradálódnak – ez a homológok nem-szétválásának (nondiszjunkció) egyik oka. A 35 éves anyánál a trisomia 21 kockázata ~1:350, 40 évesnél ~1:100, 45 évesnél ~1:30. Ezért indokolt a 35 évesnél idősebb, illetve kockázati csoportba tartozó várandósoknak invazív prenatális diagnosztikát ajánlani.*

6.1.1.2 A folliculusok fejlődése és az ovulatio

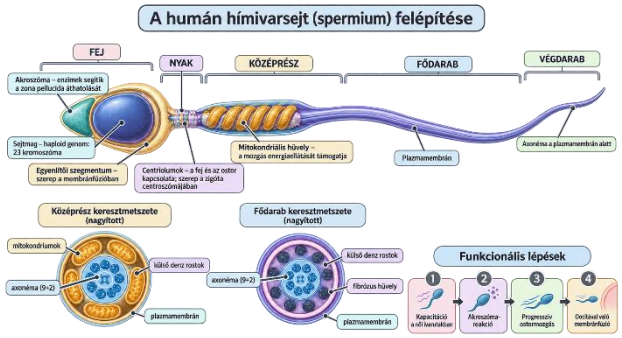
Az oogenezis a folliculogeneziszel párhuzamosan zajlik. A primordiális folliculusban a petesejtet egyrétegű laphámsejt-burok veszi körül; a primer folliculusban ezek a sejtek köbössé válnak. A hypophysis gonadotropinjainak hatására szekunder, majd tercier (Graaf-)tüszővé érik: a granulosa-sejtek többrétegűvé válnak, a theca folliculi belső rétege (theca interna) szteroidtermelő endokrin sejtekből áll, a cavum folliculi folyadékkal (liquor folliculi) telt. A cumulus oophorus dombszerű kiemelkedésen tartja a petesejtet, amelyet közvetlenül a corona radiata fog körül.

Az ovulációkor a Graaf-tüsző megrepedésével a petesejt a corona radiatával és a cumulus-sejtekkel együtt a peritoneumba, majd a tuba uterina ampullájába kerül. Az ovulatio az LH-csúcsot követő 34–36 órán belül következik be. A tüszőből kiürült folliculus luteinizálódik: granulosa- és theca-sejtjei luteinsejtek alakulnak ki, a corpus luteum (sárgatest) formájában. A corpus luteum progeszteront (és ösztrogént) termel, előkészítve az endometriumot az implantációra. Ha megtermékenyítés nem történik, a corpus luteum kb. 14 nappal az ovulatió után visszafejlődik (corpus albicans); megtermékenyítés esetén a syncytiotrophoblast által termelt hCG fenntartja a sárgatest működését (corpus luteum graviditatis) a placentaris szteroidtermelés átvételéig (7–9. várandóssági hét).

6.1.2 A hím ivarsejt és a spermatogenezis

A spermium az emberi szervezet egyetlen ostoros, önállóan mozgó sejtje. Teljes hossza 0,05 mm (50 μm); három anatómiai részből áll.

Fej. Lapított ellipszoid alakú, a sűrűn tömörített sejtmagot (haploid genomot) tartalmazza. Elülső felszínét az akroszóma borítja – ez egy módosított lizoszóma, amely a megtermékenyítéshez nélkülözhetetlen hidrolázokat (akrozin, hialuronidáz, proteázok) raktároz.



6.3. ábra: A spermium szerkezete és keresztmetszeti struktúrája. A spermium fejből, nyakból és farokból áll. A fejben a tömör sejtmag és az akroszóma, a középrészben a mitokondriális hüvely, a farokban a 9+2 szerkezetű axonéma található.

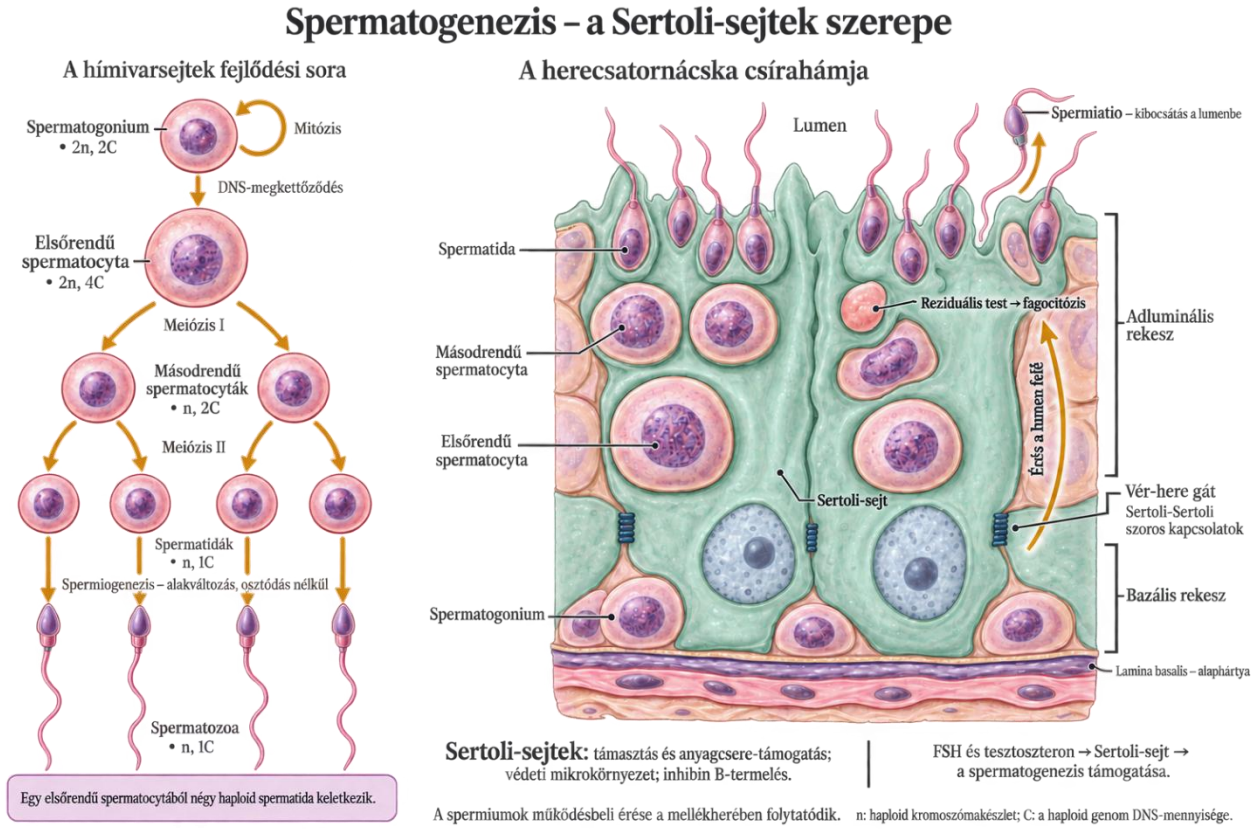
Középdarab. A nyak területén proximális és disztális centriolust tartalmaz. A disztális centriólumból ered a tengelyfonal (axonéma): 9 kerületi tubulusduplettből és egy középső tubuluspárból épül fel (9+2 szerkezet). Az axonémát a középdarabban csavarodó mitokondriumhüvely veszi körül – ez biztosítja a mozgáshoz szükséges ATP-t.

Farok. Hossza ~40–50 μm; fő- és végdarabra tagolódik. Csillószerű axonémája (9+2 szerkezet) hozza létre az oszcilláló mozgást. A fődarabban két hosszanti rostos oszlop fut, amelyeket haránt összekötő rostok rögzítenek a sejtmembránhoz.

6.1.2.1 A spermatogenezis

Szaporodási szakasz. A pubertástól kezdve a herében az ősivarsejtek differenciálatlan spermatogóniumokat hoznak létre (A- és B-típus). Az A-típusú spermatogóniumok fenntartják az ősivarsejt-állományt (törzssejt-funkcióval bírnak), a B-típusú spermatogóniumok mitotikusan szaporodnak és az érési szakasz felé haladnak. Az osztódó sejtek citoplazmahidakon kapcsolódnak egymáshoz (hiányos citokinézis révén), ami összehangolttá teszi a fejlődési lépéseket. A spermatogóniumok a Sertoli-sejtek alkotta vér–here gát alaplemez felőli (bazális) oldalán helyezkednek el.

Érési szakasz. A B-típusú spermatogóniumokból primer spermatociták keletkeznek, amelyek átvándorolnak a vér–



6.4. ábra: Spermatogenezis és a Sertoli-sejtek szerepe. A spermatogoniumok mitotikus szaporodását és a DNS megkettőződését követően kialakuló elsőrendű spermatocytából két meiózisos osztódással négy haploid spermatida keletkezik. Ezek spermiogenezissel, további sejtosztódás nélkül spermiumokká alakulnak. A fejlődő csírasejtek a herecsatornácska bazális részétől a lumen felé rendeződnek. A Sertoli-sejtek támasztják és anyagcseréjükben támogatják őket; egymás közötti szoros kapcsolataik a vér–here gát alapját képezik, elkülönítve a bazális és az adluminális rekeszt. Részt vesznek a reziduális citoplazma fagocitózisában és a spermiumok lumenbe bocsátásában (spermiatio), továbbá inhibin B-t termelnek. A spermiumok működésbeli érése a mellékherében folytatódik. n a haploid kromoszómakészletet, C a haploid genom DNS-mennyiségét jelöli.

here gáton (ezzel immunológiailag védett környezetbe kerülnek), majd meiózison esnek át. A meiózis I. végén két szekunder spermatocita jön létre (haploid kromoszómakészlet, de még kettős kromatidákkal; 2C DNS-tartalom); a meiózis II. végén négy spermatida keletkezik (haploid, 1C DNS-tartalom). A teljes meiotikus folyamat ~24 napig tart.

Spermiogenezis (átalakulási szakasz). A kerek spermatidából érett spermium alakul ki. A Golgi-készülék akroszómává differenciálódik. A sejtmag tömörödik és a sejt egyik pólusa felé vándorol. A disztális centriólumból kinő az ostorszerű nyúlvány (flagellum); a mitokondriumok spirálisan köré rendeződnek. A felesleges citoplazma (maradéktest) leválik, amelyet a Sertoli-sejtek bekebeleznek. Ez a szakasz mintegy három hetet (kb. 23 napot) vesz igénybe. A teljes spermatogenezis ~74 napig tart; az emberi here naponta kb. 100 millió spermiumot termel.

Vér–here gát. A Sertoli-sejtek között elhelyezkedő záró kapcsolatok (tight junction-ok) alkotják a vér–here gátat, amely immunológiailag védett mikrokörnyezetet teremt – nemcsak fizikai elzárással, hanem a Sertoli-sejtek aktív immunszuppresszív hatásai révén is. Az érési fázis sejtjei (spermatociták, spermatidák) olyan felszíni fehérjéket hordoznak, amelyek csak a pubertás után jelennek meg, így az immuntolerancia kialakulásakor még nem voltak jelen (neoantigének) – ezért az immunrendszer idegenként ismerné fel őket. A gát sérülése (pl. here- és mellékhere-gyulladás, trauma, vazektómia) anti-spermium antitestek kialakulásához és következményes immunológiai meddőséghez vezethet.

A sperma (ejakulátum) összetevői: spermiumok (~5%), valamint a mellékhere, az ondóhólyag, a prosztata, a Cowper- és a Littre-mirigyek váladéka. A WHO 2021-es alsó referenciahatárai: térfogat 1,4 ml, spermiumkoncentráció 16 millió/ml, összmotilitás 42%, progresszív motilitás 30%, normál morfológia 4%. A termékenyítőképességet csökkenti az oligozoospermia (alacsony spermiumkoncentráció), az asthenozoospermia (csökkent motilitás) és a teratozoospermia (kóros morfológia). A hőmérséklet-érzékenység miatt a herezacskó (scrotum) ~2–4 °C-kal alacsonyabb hőmérsékletű a testhőmérsékletnél; a cryptorchismus ezért rontja a spermatogenezist és fokozza a daganatos transzformáció kockázatát.

6.2 A megtermékenyítés

A megtermékenyítés (fertilisatio) a spermium és a másodlagos oocyta egyesülésével induló, az oocyta aktivációját és az anyai–apai genetikai állomány együttes továbbadását biztosító eseménysor. Eredménye a zigóta, amely normális esetben 46 kromoszómát hordoz. Helye rendszerint a petevezeték (tuba uterina) ampullája. Az ovulált oocyta megtermékenyíthetősége általában mintegy 12–24 órán át marad fenn.

6.2.1 A hímivarsejtek útja és kapacitációja

Az ejakulátum spermiumainak csak kis hányada jut el a megtermékenyítés helyére. A továbbjutást a spermiumok mozgása mellett a női nemi utak folyadékviszonyai, a méh és a petevezeték összehúzódásai, valamint az ovuláció körül átjárhatóbb cervicalis nyák segítik. A spermiumok száma útközben jelentősen csökken; ennek mértéke változó, és a folyamat nem tekinthető a genetikai épséget biztosító szűrésnek.

A kapacitáció a spermium megtermékenyítő képességének kialakulásához szükséges funkcionális érés. Elsősorban a méhben és a petevezetékben, illetve megfelelő laboratóriumi közegben zajlik. Ennek során átrendeződik a plazmamembrán lipid- és fehérjeösszetétele, módosul a koleszterintartalom, valamint a bikarbonát-, Ca^{2+}- és cAMP-függő jelátvitel. A spermiumok nem egyszerre kapacitálódnak, ezért a folyamat nem írható le minden sejtre érvényes, rögzített óraszámmal.

A kapacitációhoz kapcsolódik a hiperaktivált motilitás: a farok nagy amplitúdójú, aszimmetrikus csapásai elősegítik a továbbjutást az oocitát körülvevő rétegeken. A Ca^{2+}-jelátvitelben fontos szerepet játszik a spermium CatSper-csatornarendszere. A kapacitáció előkészíti az akroszomális exocitózist és a gaméták későbbi kölcsönhatásait.

6.2.2 A cumulus és a zona pellucida áttörése

Az oocitát a cumulus oophorus sejtjei, közvetlenül a zona pellucida körül pedig a corona radiata veszi körül. A spermium a sejtek közötti, hialuronánban gazdag mátrixon mechanikai mozgás és enzimes közreműködés révén jut át. A SPAM1/PH-20 hialuronidáz hozzájárul a mátrix fellazításához; az áthaladás nem magyarázható pusztán enzimes „feloldással".

Az emberi zona pellucida négy fő glikoproteint tartalmaz: ZP1, ZP2, ZP3 és ZP4. A spermium felismerése és kötődése több molekula együttműködésén alapul. A kizárólagos „ZP3-receptor–ZP3" modell az emberi megtermékenyítés túlzott leegyszerűsítése.

Az akroszóma-reakció szabályozott exocitózis: a spermium plazmamembránja és a külső akroszomális membrán több ponton egyesül, az akroszóma tartalma felszabadul, és megváltozik a spermiumfej felszíne. A folyamat a cumulusban is megkezdődhet; nem szükségszerűen a zona pellucidával való első érintkezés váltja ki. A spermium mozgása és az akroszomális összetevők együttesen segítik a zona áthatolását, majd a spermium a perivitellin térbe jut.

6.2.3 Gamétafelismerés és membránfúzió

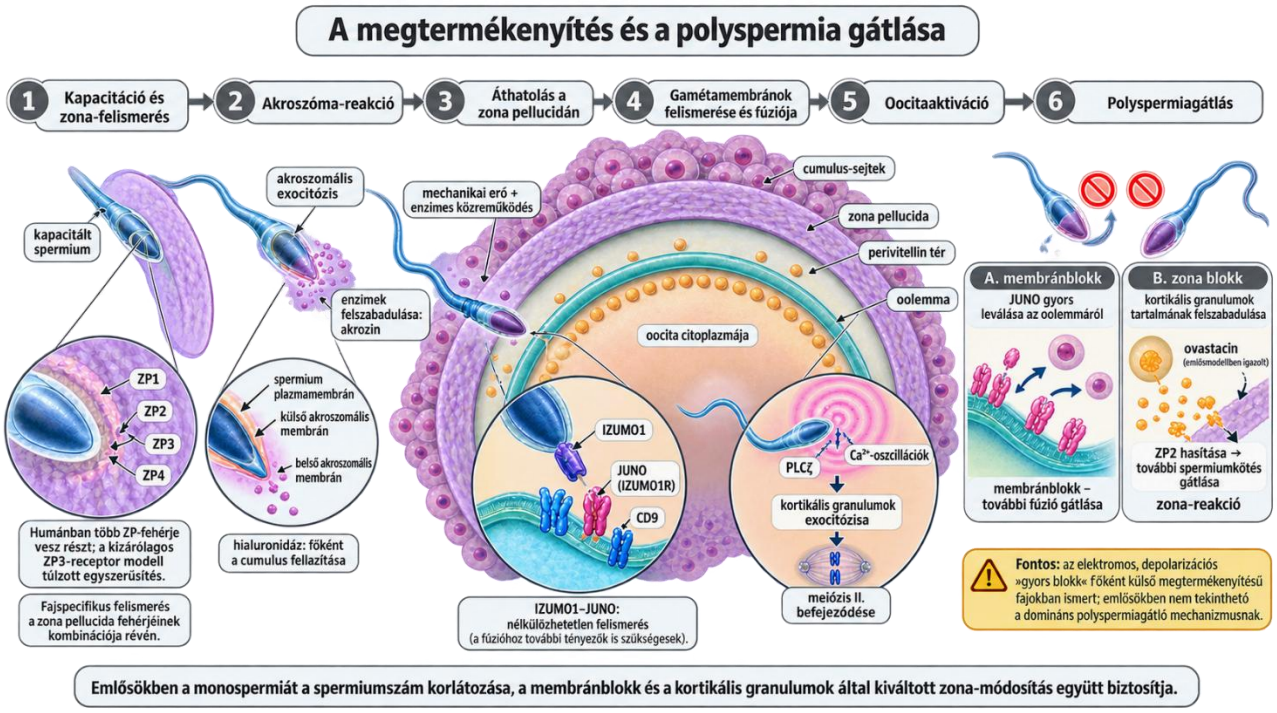
A spermium az oocyta plazmamembránjával, az oolemmával lép kapcsolatba. A spermium IZUMO1 fehérjéje és az oocyta JUNO fehérjéje közötti kölcsönhatás a gamétafelismerés fontos eleme. A JUNO a folátreceptor-családhoz rokon fehérje, de ebben a folyamatban spermiumkötő receptorként szerepel. A felismerés önmagában nem azonos a membránfúzióval: az egyesüléshez további fehérjék és megfelelő membránszerveződés, az oocyta oldalán többek között a CD9 közreműködése is szükséges.

6.2.4 Oocytaaktiváció és a polyspermia gátlása

A spermiumból származó foszfolipáz C-zéta (PLCζ) az oocitában ismétlődő intracelluláris Ca^{2+}-emelkedéseket indít el. Ezek részt vesznek az oocyta aktiválásában, a meiózis folytatásában és a kortikális granulumok exocitózisában.

A kortikális granulumok tartalma az oolemma és a zona pellucida közötti perivitellin térbe ürül. Ennek nyomán módosul a zona szerkezete és spermiumkötő képessége: kialakul a zona-reakció. Az ovastacin által közvetített ZP2-hasítás molekuláris szerepét különösen egérmodellben igazolták; az emberi folyamat részleteinek tárgyalásakor a fajkülönbségeket figyelembe kell venni. A zona változásai mellett az oolemma további spermiumokkal szembeni fúziós készsége is csökken. A JUNO felszínről történő eltűnése ennek egyik, modellrendszerekben vizsgált összetevője.

Emberben nem tekinthető igazolt fő polyspermiagátló mechanizmusnak a gyors elektromos membrándepolarizáció, amely egyes külső megtermékenyítésű állatokban ismert. A monospermiát a megtermékenyítés helyére jutó



6.5. ábra: A megtermékenyítés és a polyspermia gátlása. A gamétafelismerés, a membránfúzió, az oocytaaktiváció és a zona módosulása egymáshoz kapcsolódó események. Az ábra didaktikus lépéssora nem jelent merev időbeli sorrendet. A JUNO-eltűnés és az ovastacin szerepének több részletét állatmodellekben igazolták; ezek humán értelmezését a szöveg pontosítja.

spermiumok számának korlátozása, a membránszintű változások és a zona módosulása együtt segíti. Az események részben átfednek; nem merev, minden fajra azonos lépéssort alkotnak.

6.2.5 A meiózis befejeződése és a pronukleuszok sorsa

Az ovulált másodlagos oocyta a meiózis II. metafázisában áll. Aktiválódásakor befejezi ezt az osztódást, és kilöki a második sarki testet. Az anyai kromatinból kialakul a női pronukleusz; a spermium kromatinja dekondenzálódik, és létrejön a hím pronukleusz. A normális pronukleáris zigótában mindkét előmag 23 kromoszómát tartalmaz, és az első mitózis előtt megtörténik a DNS megkettőződése.

A pronukleuszok közelednek egymáshoz, de nem egyszerűen egyetlen sejtmagként olvadnak össze. Az első mitózis kezdetén maghártyájuk lebomlik, az anyai és apai kromoszómák pedig az osztódási apparátus révén jutnak az utódsejtekbe. A syngamia, illetve amphimixis kifejezések az anyai és apai genetikai állomány egyesítését jelölik; nem indokolják a pronukleuszok szó szerinti összeolvadásának leírását. A zigóta már az első barázdálódási osztódás előtt létezik; ebből alakul ki a kétsejtes embrió.

6.2.6 Termékeny időablak és asszisztált reprodukció

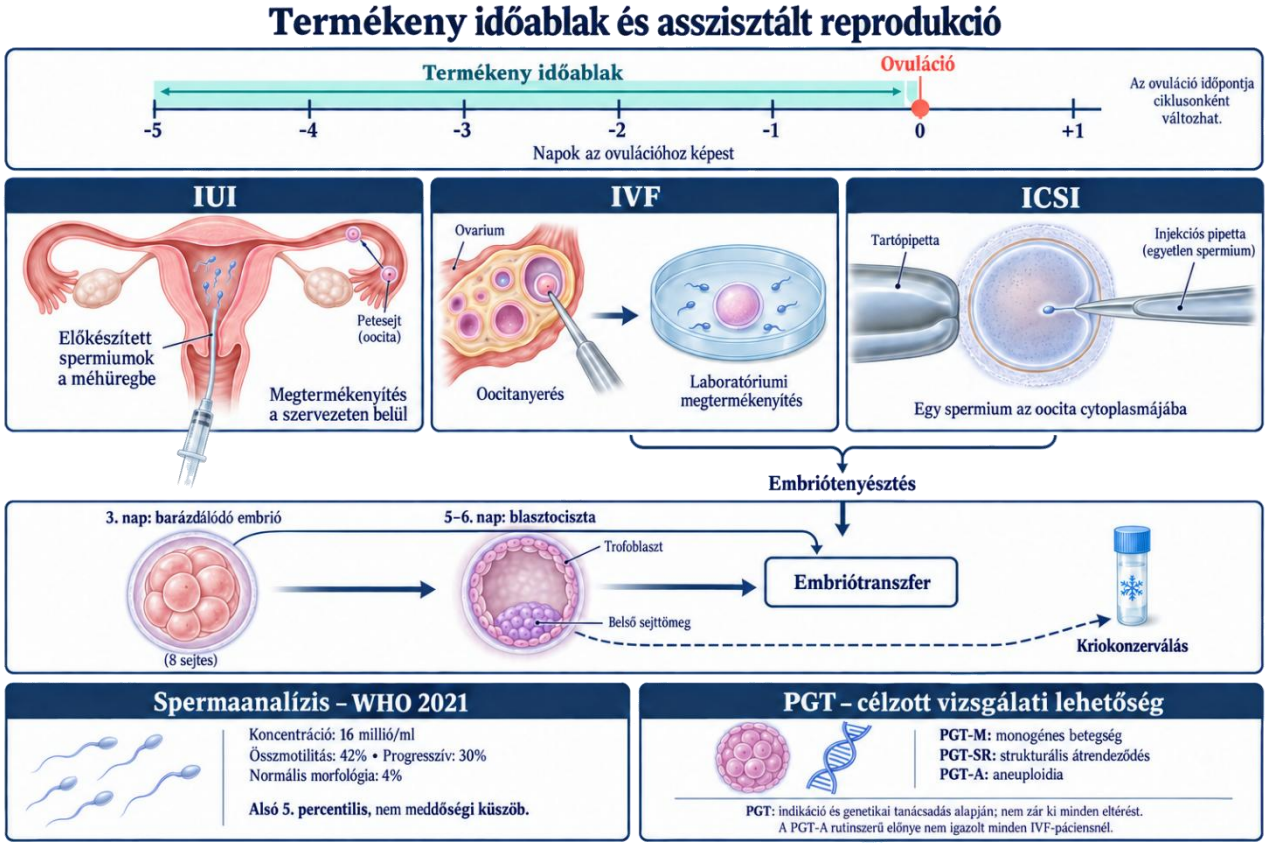
A spermiumok kedvező körülmények között több napig, gyakran 3–5 napig őrizhetik meg megtermékenyítő képességüket a női nemi utakban. A tanácsadásban használt termékeny időablak ezért az ovulációt megelőző öt napot és az ovuláció napját foglalja magában. A naptári előrejelzés pontatlan lehet, mivel az ovuláció időpontja ciklusonként változhat.

A spermaanalízis a férfi eredetű meddőség kivizsgálásának része. A WHO 2021-es referenciaeloszlásának alsó ötödik percentilise a spermiumkoncentrációra körülbelül 16 millió/ml, az összmotilitásra 42%, a progresszív motilitásra 30%, a normális morfológiai formák arányára 4%. Ezek nem a termékenységet és meddőséget élesen elválasztó diagnosztikai küszöbök; a leletet az anamnézissel és a pár kivizsgálásával együtt kell értékelni.

Intrauterin inszeminációt (IUI) során előkészített spermiumokat juttatnak a méhüregbe, és a megtermékenyítés a szervezeten belül történik. In vitro fertilisatio (IVF) esetén a rendszerint ovarialis stimulációt követően, folliculuspunkcióval nyert oocitákat laboratóriumban termékenyítik meg. Intracytoplasmaticus spermiuminjekcióval (ICSI) egy

spermiumot közvetlenül az oocyta cytoplasmájába juttatnak; ez többek között súlyos férfi faktor vagy korábbi megtermékenyítési zavar esetén lehet indokolt.

Az embriótranszfer történhet barázdálódási stádiumban, például a 3. napon, vagy blasztociszta-stádiumban, rendszerint az 5–6. napon. A 3. napi embrió még nem blasztociszta. Az embriókat szükség szerint kriokonzerválják. A preimplantációs genetikai tesztelés különböző vizsgálatokat jelent: a PGT-M ismert monogénes betegségre, a PGT-SR strukturális kromoszóma-átrendeződésekre, a PGT-A aneuploidiára irányul. A vizsgálat indikációhoz és genetikai tanácsadáshoz kötött; a PGT-A rutinszerű alkalmazásának előnye minden IVF-páciensnél nem igazolt, és a negatív eredmény sem zár ki minden genetikai vagy fejlődési eltérést.



6.6. ábra: Termékeny időablak és asszisztált reprodukció. A termékeny időablak az ovuláció előtti öt napot és az ovuláció napját foglalja magában. IUI során előkészített spermiumokat juttatnak a méhüregbe; IVF esetén a megtermékenyítés laboratóriumban történik, hagyományos megtermékenyítéssel vagy ICSI alkalmazásával. Embriótranszfer barázdálódási vagy blasztociszta-stádiumban is végezhető; az embriók kriokonzerválhatók. A spermaanalízis feltüntetett referenciaértékei nem meddőségi küszöbök. A PGT típusai eltérő genetikai kérdésekre irányulnak, alkalmazásuk egyéni indikációt és genetikai tanácsadást igényel.

6.3 Csíraszakasz

Csíraszakasznak (preembrionális szakasznak) az intrauterin fejlődés első két hetét nevezzük: a zigóta kialakulásától a kétrétegű csírapajzs létrejöttéig. Ebben a periódusban zajlik a barázdálódás, a blasztociszta kialakulása, az implantáció, valamint a kétrétegű csírapajzs és a korai extraembryonalis képletek kialakulása.

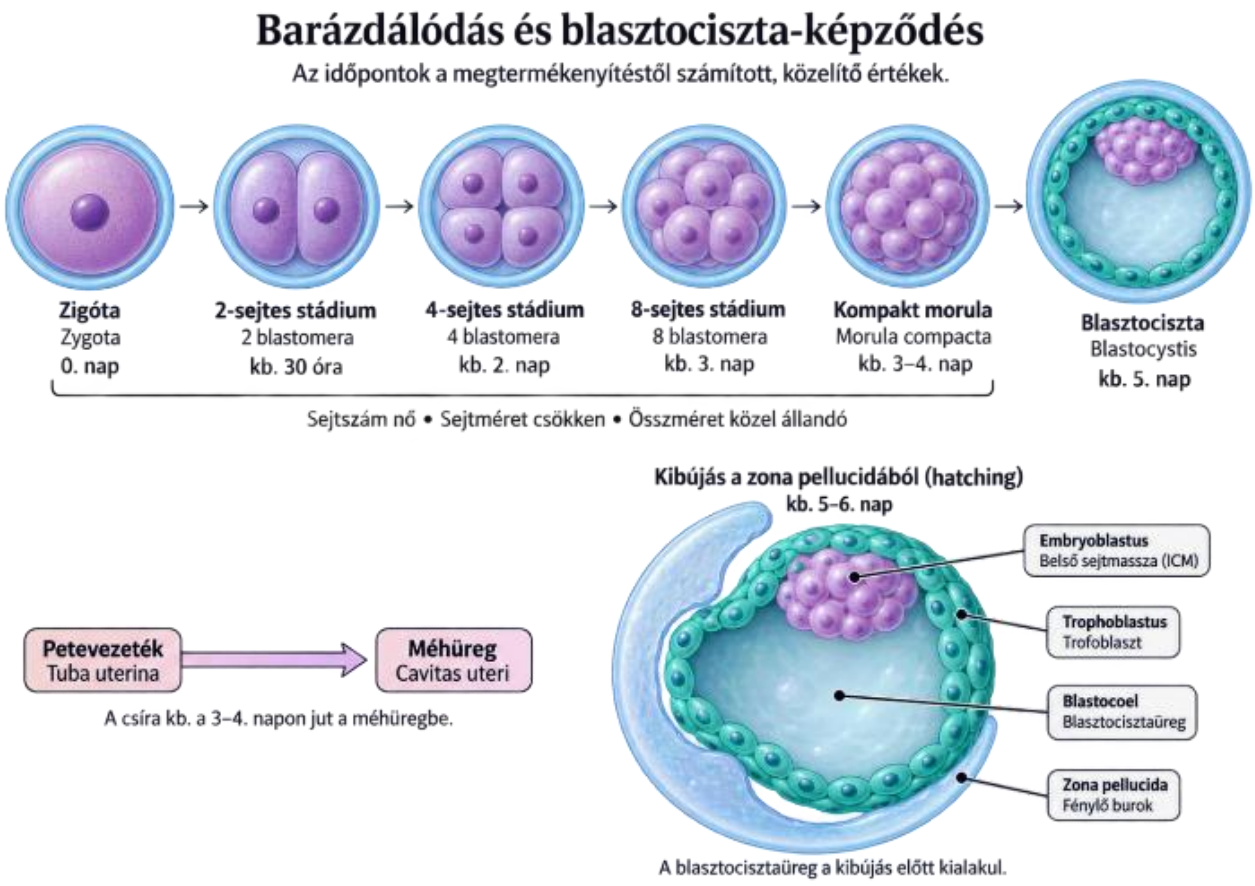
6.3.1 Barázdálódás és blasztociszta-kialakulás

A barázdálódás (cleavage) a zigóta mitotikus osztódásainak sorozata, amelynek során az utódsejtek, a blasztomérák (blastomerae) az osztódások között nem mutatnak számottevő térfogat-növekedést. Így a csíra összmérete kezdetben közel állandó, miközben a sejtek száma nő, átlagos méretük pedig csökken. A barázdálódó csíra a petevezeték (tuba uterina) lumenében a méh felé halad, és általában a megtermékenyítést követő 3–4. napon jut a méhüregbe. Az alábbi időpontok a megtermékenyítéstől számított, közelítő fejlődési kort jelölik.

Az első osztódás, a kétsejtes stádium kialakulása körülbelül 30 órával a megtermékenyítés után következik be. A két blasztoméra sejtsorsa ekkor még nem rögzített: utódaik mind az embryoblast, mind a trophectoderma kialakulásához hozzájárulhatnak. Nem helyes tehát az egyik első blasztomérát kizárólag az embrió, a másikat pedig a trophoblast előalakjának tekinteni.

Az embrionális genom aktivációja. A korai fejlődés kezdetben nagymértékben az oocitában felhalmozott anyai RNS-ekre és fehérjékre támaszkodik. Ezek felhasználásával és lebomlásával párhuzamosan fokozatosan aktiválódik az embrió saját genomja. Emberben korlátozott új génátírás már az egysejtes stádiumban kimutatható; az embrionális genomaktiváció nagyobb hulláma a 4–8-sejtes átmenethez, különösen a nyolcsejtes stádiumhoz kapcsolódik. Az anyai szabályozásról az embrionális génműködésre való átmenet ezért nem egyetlen időpontban bekövetkező váltás.

Kompakció és morulaképződés. A blasztomérák szorosabb összetapadása, a kompakció rendszerint a nyolcsejtes



6.7. ábra: Barázdálódás és blasztociszta-kialakulás. A zigóta egymást követő mitotikus osztódásaival egyre több, kisebb méretű blasztoméra keletkezik, miközben a csíra összmérete kezdetben közel állandó. A kompaktálódást követően morula, majd folyadékkal telt üreg kialakulásával blasztociszta képződik. Ebben elkülönül a belső sejtmassza (embryoblastus), a külső sejtréteg (trophectoderma, trophoblast) és a blasztocisztaüreg (blastocoel). A csíra közben a petevezetékből a méhüregbe jut. A blasztociszta rendszerint az 5–6. napon kibújik a zona pellucidából (hatching), ami a beágyazódás megkezdésének előfeltétele. Az időpontok a megtermékenyítéstől számított, közelítő értékek.

stádium körül kezdődik. Az E-cadherin-közvetített sejtadhézió erősödik, a sejtek érintkezési felszínei megnőnek, és külső határaik kevésbé különülnek el. A sejtek nem olvadnak össze: önálló sejtek maradnak. A külső sejtek polarizálódnak, és fokozatosan elkülönül a külső és a belső sejthelyzet. A 3–4. napra körülbelül 16–32 sejtes morula alakul ki. A csírát ekkor még a zona pellucida veszi körül, amely gátolja a környező szövetekhez való idő előtti tapadást.

Blasztociszta-képződés és kikelés. A morulában megindúló folyadékfelhalmozódás blasztocisztaüreg (blastocoel) kialakulásához vezet; ezzel létrejön a blasztociszta (blastocystis), általában a 4–5. nap folyamán. A táguló blasztociszta ezt követően, rendszerint az 5–6. napon kilép az elvékonyodó zona pellucidából. A kikelést (hatching) a blasztociszta térfogatváltozásai és a zona helyi gyengülése együttesen segítik. A kilépés szabaddá teszi a trophectoderma felszínét az endometriummal való kapcsolódáshoz, és a beágyazódás megkezdésének előfeltétele.

A blasztocisztában két fő sejtpopuláció különíthető el: a belső sejtmassza, az embryoblast (embryoblastus; inner cell mass, ICM), valamint a külső, egyrétegű sejtburok, a trophectoderma (TE), amelyet a tankönyvi leírások trophoblastnak (trophoblastus) is neveznek. A belső sejtmasszából később epiblast és hypoblast különül el. Az epiblast adja az embrió testének és az amnionhámnak az előalakját, míg a hypoblast a szikzacskó endodermális hámjának kialakításában vesz részt. A trophectodermából fejlődő trophoblast-sejtvonalak alapvető szerepet töltenek be a beágyazódásban és a placenta trophoblastkomponensének kialakításában.

Az embryoblastot tartalmazó oldal az embryonális pólus, az ezzel ellentétes oldal az abembryonális pólus. Az embryoblast fölötti külső sejtréteg a polaris, az attól távolabb fekvő a muralis trophectoderma. A blasztociszta az implantáció kezdetén rendszerint az embryonális pólusával fordul az endometrium felé.

A belső sejtmassza és a trophectoderma elkülönülése az első sejtvonal-szétválás az emberi fejlődésben. Szabályozásában a sejtek helyzete, polaritása, a Hippo–YAP jelátvitel és több transzkripciós faktor, köztük az OCT4 és a CDX2 vesz részt. A sejtsorsok fokozatosan stabilizálódnak. E tényezők működése fajspecifikus sajátosságokat mutat, ezért az állatkísérletes modellek nem alkalmazhatók változtatás nélkül az emberi fejlődésre.

A megtermékenyítéstől az implantációig tartó fejlődést tekinti át a következő táblázat:

IDŐPONT	STÁDIUM	HELYSZÍN ÉS FŐ ESEMÉNYEK
0–1. nap	Zigóta	Petevezeték, rendszerint ampulla. Oocytaaktiváció, a meiózis II. befejezése, két pronukleusz, az első mitózis előkészítése.
1–2. nap	2–4-sejtes embrió	Barázdálódás és tubáris transzport. Az anyai RNS-ek és fehérjék szerepe még meghatározó.
2–4. nap	8-sejtes stádium és morula	Genomaktiváció, kompakció, külső és belső sejthelyzet elkülönülése. Az embrió a méhüregbe jut.
4–5. nap	Blasztociszta	Blastocoel kialakulása, trophectoderma és embryoblast elkülönülése a méhüregben.
5–6. nap körül	Kikelés	Kilépés a zona pellucidából; a trophoblast szabaddá válik az endometriummal való kapcsolathoz.
6–7. naptól	Implantáció	Appozíció, stabilabb adhézió, trophoblast-differenciálódás és invázió; deciduális válasz és hCG-termelés.
10–12. nap körül	Mély beágyazódás	Az embrió az endometriumban helyezkedik el; a felszíni hám helyreállása és a korai lacunarendszer kialakulása.

Klinikai vonatkozás – korai terhességveszteség: *A korai embrió fejlődése a barázdálódás vagy a blasztociszta-képződés során is elakadhat. Ennek hátterében kromoszóma-rendellenességek, sejtosztódási hibák és más fejlődési zavarok állhatnak. Az implantáció előtti veszteségek pontos gyakorisága emberben nehezen határozható meg, mivel ezek rendszerint nem járnak a várandósság kimutatását lehetővé tevő hCG-emelkedéssel.*

Az implantációt követően átmeneti hCG-pozitivitással, de ultrahanggal még nem igazolt várandósság elvesztését biokémiai várandósságvesztésnek nevezik. Ez elkülönítendő mind az implantáció előtti fejlődési elakadástól, mind az ultrahanggal már igazolt várandósság elvesztésétől.

Az ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) összefoglalása szerint a korai várandósságvesztés a klinikailag felismert várandósságok körülbelül 10%-át érinti. Az esetek mintegy felében embrionális kromoszóma-rendellenesség áll a háttérben. Ezek az arányok nem vonatkoztathatók közvetlenül az összes megtermékenyülésre vagy az implantáció előtti veszteségekre.

Asszisztált reprodukció során az embrió fejlődési üteme és morfológiája segíti a transzferre alkalmas embrió kiválasztását, de nem bizonyítja annak kromoszómális épségét. A PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidy) meghatározott helyzetekben mérlegelhető, azonban nem biztosítja a beágyazódást, és nem előz meg minden várandósságvesztést. Rutinszerű alkalmazásának előnye valamennyi IVF-páciensnél nem igazolt.

6.3.2 Implantáció

A megtermékenyítés, a korai embrionális fejlődés és a beágyazódás egymásra épülő folyamatok. Az ivarsejtek egyesülését barázdálódás és blasztociszta-képződés követi, majd az embrió kapcsolatot létesít a hormonálisan előkészített méhnyálkahártyával. A sikeres implantációhoz az embrió fejlődési állapotának és az endometrium fogékonyságának időbeli összhangja szükséges.

6.3.2.1 Az endometrium hormonális előkészítése

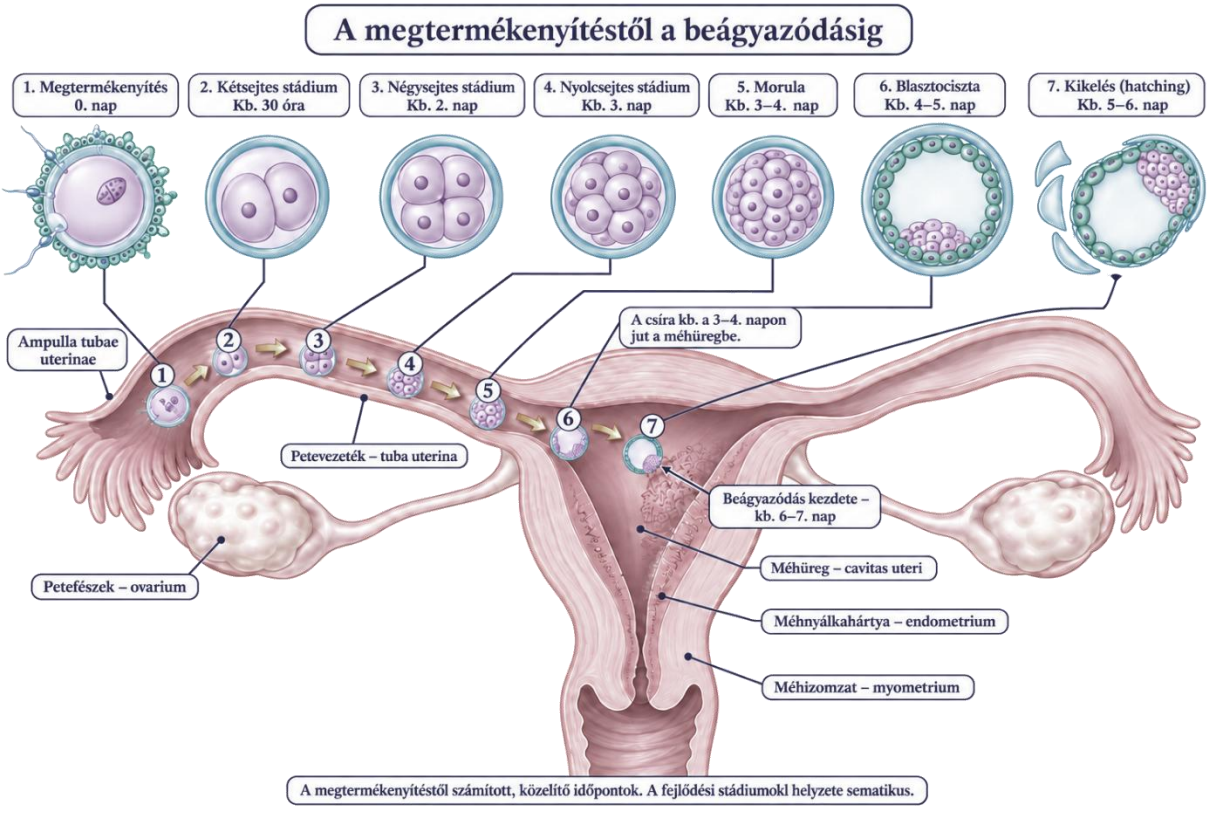
Az ovariális és az endometriális ciklust a hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely hangolja össze. A pulzatilis GnRH-elválasztás szabályozza az FSH és az LH termelődését. A petefészekhormonok többnyire negatív visszacsatolással hatnak; az ovulációt megelőző tartósan magas ösztradiolszint pozitív visszacsatolása váltja ki az LH-csúcsot. A 28 napos ciklus szemléltető átlag, nem mindenkinél érvényes állandó időtartam.

A menstruáció alatt az endometrium funkcionális rétege lelökődik. Az ezt követő proliferatív fázisban a fejlődő follikulusok ösztrogéntermelése serkenti a hám, a mirigyek és a stroma újjáépülését. A proliferatív endometriális fázis az ovarialis follicularis fázis nagy részével esik egybe, de a menstruációt külön szakaszként tárgyaljuk.

Ovuláció után a corpus luteum progeszteronja szekretórius átalakulást vált ki. A mirigyek kanyargóssá és váladéktermelővé válnak, a stroma módosul, és megkezdődik a decidualizáció. Emberben ez már az implantáció előtt elindulhat; a beágyazódás hatására kiterjedtebbé válik. A deciduális sejtek többek között prolaktint és IGFBP-1-et termelnek, és részt vesznek a tápláló, immunológiai és inváziót szabályozó környezet kialakításában.

Az implantációs ablak a luteális fázis azon korlátozott időszaka, amikor az endometrium különösen fogékony a blasztociszta befogadására. Szemléltető 28 napos ciklusban ez nagyjából a 20–24. napra, az ovulációt követő körülbelül 6–10. napra tehető. A fogékonyság nem határozható meg egyetlen morfológiai jellel vagy molekulával: a pinopodiumok jelenléte önmagában nem megbízható bizonyítéka a sikeres implantáció feltételeinek.

Amennyiben nem alakul ki a corpus luteumot fenntartó hCG-jel, luteolysis következik be, csökken a progeszteron és az ösztrogének szintje, majd helyi gyulladásos és érrendszeri változásokkal, szövetlebomlással újabb menstruáció



6.8. ábra: A megtermékenyítéstől a beágyazódásig: a csíra fejlődése és vándorlása. A megtermékenyítés rendszerint a petevezeték ampullájában történik. A méh felé haladó csíra barázdálódása során két-, négy-, majd nyolcsejtes stádium, ezt követően kompakt morula alakul ki. A csíra általában a 3–4. napon jut a méhüregbe, ahol folytatódik a blasztociszta kialakulása és tágulása. Az 5–6. napon kibújik a zona pellucidából (hatching), majd rendszerint a 6–7. napon megkezdődik kapcsolódása az endometriumhoz és beágyazódása. Az időpontok a megtermékenyítéstől számított, közelítő értékek; a stádiumok mérete és anatómiai helyzete sematikus.

indul. Sikeres implantáció után a trophoblast hCG-termelése fenntartja a corpus luteum hormonelválasztását, amíg a placenta szteroidtermelése fokozatosan átveszi ezt a szerepet.

6.3.2.2 Beágyazódás és korai placentáció

Az implantáció a zona pellucidából kilépett blasztociszta és a receptív endometrium kölcsönhatása. Rendszerint a megtermékenyítést követő 6–7. nap körül kezdődik; az embrió többnyire a 10–12. napra mélyen beágyazódik, és a felszíni hám folytonossága helyreáll. A „10–12. nap" itt elért fejlődési időpont, nem az invázió tíz–tizenkét napos időtartama.

A blasztociszta általában az embryonális pólusával fordul az endometrium felé. A méhtest felső részének elülső vagy hátsó falán egyaránt kialakulhat szabályos implantáció. A hátsó fal nem kizárólagos hely, és önmagában nem biztosít kedvezőbb placentáris működést.

6.3.2.2.1 Appozíció és adhézió

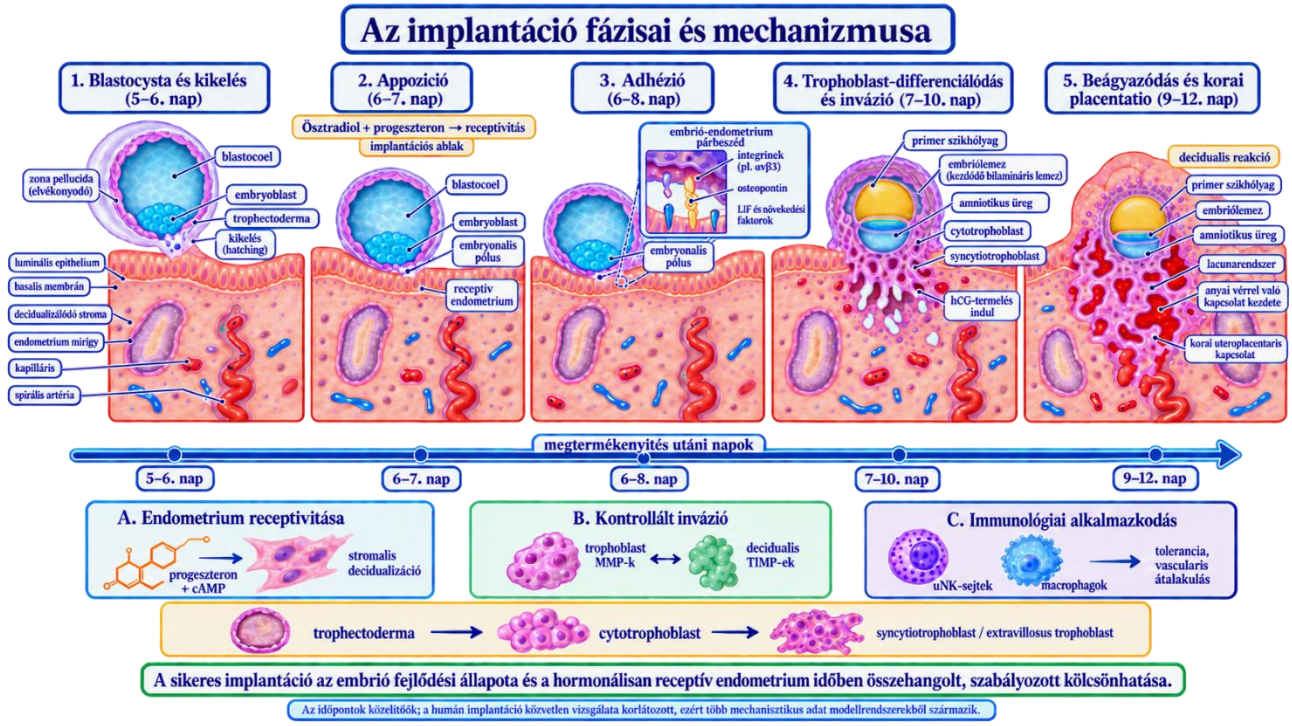
Appozíció során a blasztociszta laza, kezdetben még reverzibilis kapcsolatba kerül a luminális hámmal. Ezt stabilabb adhézió követi. A fázisok időben átfednek; merev naphatárok kijelölése félrevezető lenne.

A kapcsolódásban adhéziós molekulák, extracelluláris mátrixfehérjék és helyi jelátviteli rendszerek működnek együtt. Az integrinek – köztük az $\alpha v\beta 3$ –, az osteopontin, a szelektin–ligand kölcsönhatások, valamint a LIF–STAT3 jelátvitel a vizsgált résztvevők közé tartoznak. Az antiadhéziós mucinréteg, ezen belül a MUC1 helyi átrendeződése is szerepet kaphat. Emberben ez nem írható le az egész endometriumra kiterjedő, egyszerű MUC1-csökkenésként. Egyetlen molekula megváltozása önmagában nem bizonyít implantációs sikertelenséget; számos mechanisztikus ismeret modellrendszerekből származik.

6.3.2.2.2 Trophoblast-differenciálódás és invázió

Az implantáció kezdetén elkülönül a sejthatárokkal rendelkező, proliferáló cytotrophoblast és a sejtfúzióval kialakuló, többmagvú syncytiotrophoblast. Utóbbi behatol az endometriális hám és stroma közé. Az extracelluláris mátrix átalakításában proteázok, köztük mátrix-metalloproteázok és a plazminogénaktivátor-rendszer vesznek részt. Az anyai szöveti válasz és a proteázgátlók korlátozzák, térben szabályozzák az inváziót.

A syncytiotrophoblastban lacunák jelennek meg, és kialakulnak a korai kapcsolatok az anyai mirigyekkel és erekkel. A korai táplálásban a méhmirigyek váladékának jelentős szerepe van. A lacunarendszer kialakulása nem azonos a



6.9. ábra: Az implantáció fázisai és mechanizmusa. A megadott napok a megtermékenyítéstől számított, közelítő időpontok; a fázisok átfednek. A korai lacunaris kapcsolat nem azonos az érett uteroplacentáris perfúzióval. A cytotrophoblastból a syncytialis és az extravillosus irány különül el; az EVT nem a syncytiotrophoblastból származik.

későbbi, nagy volumenű intervillosus anyai véráramlás teljes kiépülésével.

A későbbi placentáció során a cytotrophoblastból villosus és extravillosus sejtvonalak fejlődnek. Az extravillosus trophoblast (EVT) a deciduába és a spirálartériákhoz jut, és az anyai sejtekkel együtt részt vesz az erek átalakításában. Az artériák simaizom- és rugalmas elemei csökkennek, lumenük tágul, rezisztenciájuk mérséklődik. Ez több héten át tartó folyamat, nem fejeződik be a beágyazódás első napjaiban.

6.3.2.3 Anyai immunológiai alkalmazkodás

A magzati eredetű trophoblast és az anyai decidua kapcsolata aktívan szabályozott immunológiai együttműködés. Az EVT sajátos HLA-mintázatában HLA-C, HLA-E és HLA-G szerepel, míg HLA-A és HLA-B rendszerint nem mutatható ki. Ez nem általánosítható változatlanul valamennyi trophoblast-sejttípusra.

A deciduális természetes ölősejtek (dNK, illetve uNK), a macrophagok és más immunsejtek jelzései részt vesznek a trophoblast inváziójának és az érrendszeri átalakulásnak a szabályozásában. Az NK-receptorok aktiváló és gátló jelzéseinek egyensúlya számít; nem egyszerűen az anyai immunrendszer „kikapcsolása" történik. A HLA-A és HLA-B hiányát sem helyes úgy magyarázni, mintha e molekulák jelenléte önmagában NK-sejtes ölési ingert jelentene.

6.3.2.4 Klinikai vonatkozások

A nem megfelelő placentáció és spirálartéria-átalakulás hozzájárulhat a preeklampsia és a magzati növekedési restrikció (FGR) bizonyos formáihoz. E kórképek többtényezősek; nem vezethetők vissza kizárólag egyetlen adhéziós molekula vagy inváziós mechanizmus hibájára.

Ektópiás várandósság esetén az implantáció a méhüreg szabályos endometriális helyén kívül történik. Leggyakrabban tubáris; ritkább az ovarialis, abdominalis, cervicalis vagy császármetszés hegvonalában kialakuló forma. A cervix és a császármetszés hegének érintettsége miatt az „ektópiás" megnevezés tágabb és pontosabb, mint a szó szerint vett „méhen kívüli". Kockázatot jelenthet korábbiaz tubakárosodás, kismedencei gyulladás, Chlamydia-fertőzés, tubaműtét vagy korábbi ektópiás várandósság.

Tubáris implantáció után tubáris abortus vagy ruptura következhet be, de ennek nincs minden esetre érvényes, rögzített hete. A hasi fájdalom, vérzés, ájulás vagy keringési instabilitás sürgős kivizsgálást igényel. A diagnosztikában a klinikai állapot, a transvaginalis ultrahang és szükség esetén a sorozatos szérum-hCG-mérés együttes értékelése szükséges. Pozitív hCG mellett az üres méhüreg önmagában nem bizonyít ektópiás várandósságot: nagyon korai intrauterin várandósság is lehetséges. Amíg a hely nem tisztázott, ismeretlen helyű várandósságról beszélünk. A hCG önmagában nem határozza meg az implantáció helyét; a hCG/progeszteron arány nem elfogadott önálló diagnosztikai módszer.

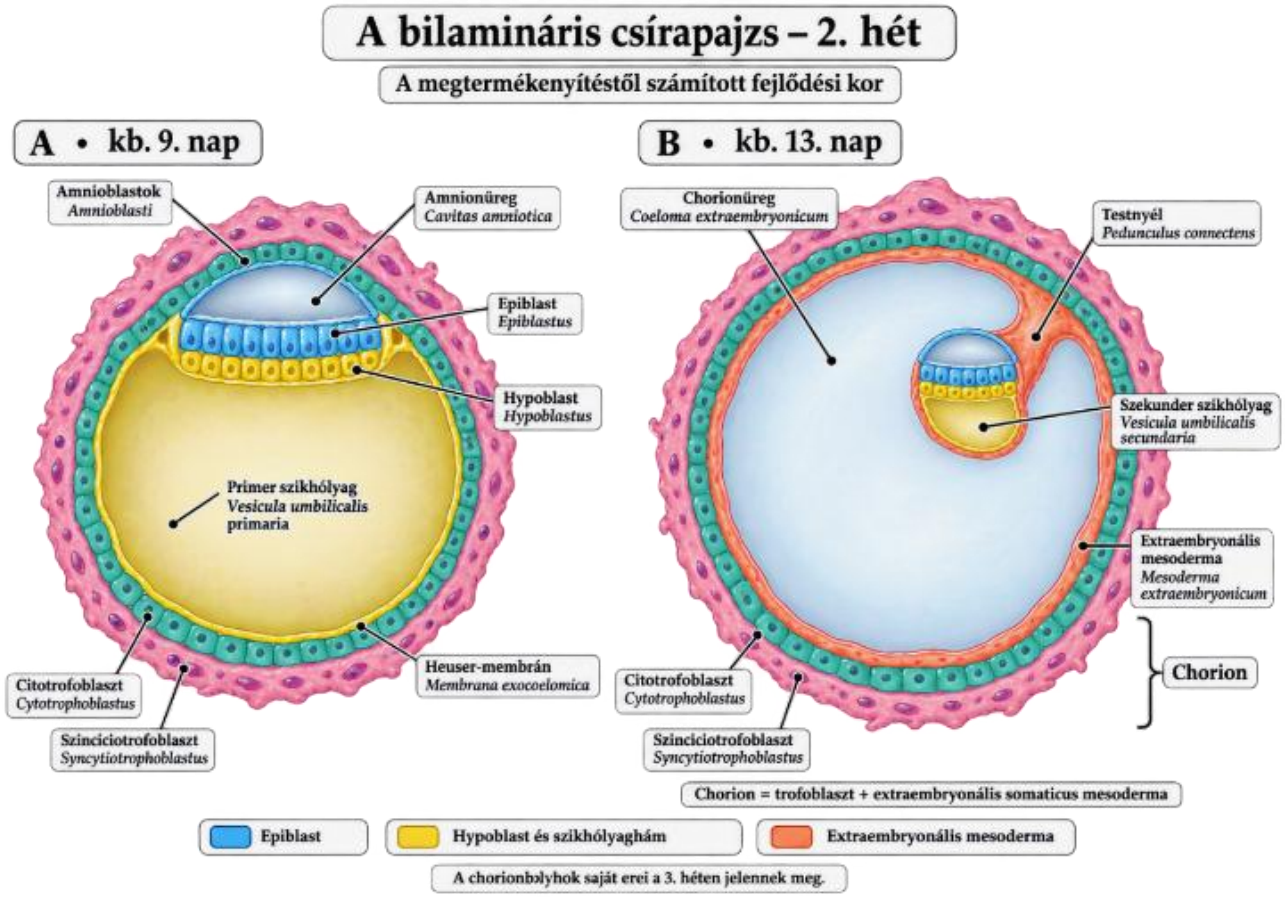
6.3.3 A bilamináris csírapajzs – 2. hét

Az embryoblast sejtjei két rétegre különülnek el: az amnionüreg felőli, dorsalis epiblastra és a szikhólyag felőli, ventralis hypoblastra. Együttesen alkotják a kétrétegű, bilamináris csírapajzsot. Az epiblastból a gastrulatio során mindhárom végleges csíralemez kialakul; a hypoblast elsősorban a szikhólyag extraembryonális endodermális hámjának képzésében vesz részt.

Az epiblastban megjelenő üreg az amnionüreggé (cavitas amniotica) fejlődik. Alját az epiblast, tetejének hámját az epiblastból elkülönülő amnioblastok alkotják. A hypoblastból származó sejtek létrehozzák a Heuser-membránt (membrana exocoelomica), amely a hypoblasttal együtt a primer szikhólyag üregét határolja.

A trophoblast belső felszíne, valamint az amnion és a primer szikhólyag külső felszíne között extraembryonális mesoderma jelenik meg. Az ebben kialakuló rések összeolvadásával létrejön az extraembryonális coeloma, más néven chorionüreg. Ez az extraembryonális mesodermát somaticus és splanchnicus lemezre választja: előbbi a trophoblast belső felszínét és az amniont borítja, utóbbi a szikhólyagot veszi körül. A csírapajzsot és a hozzá tartozó képleteket a testnyél kapcsolja a chorionhoz. A második hét végére a primer szikhólyagot a kisebb szekunder szikhólyag váltja fel.

A chorion a cytotrophoblast, a syncytiotrophoblast és az extraembryonális mesoderma somaticus lemeze együttesen alkotja. A második hét végén megjelennek a primer chorionbolyhok. Ezekbe a harmadik héten mesoderma nyomul be, létrehozva a szekunder bolyhokat; a bolyhok mesodermájában kialakuló embryonális kapillárisok megjelenésével tercier bolyhok képződnek.



6.10. ábra: A kétlemezes (bilamináris) csírapajzs kialakulása a második héten. A: A megtermékenyítést követő körülbelül 9. napon az embryoblast epiblastra és hypoblastra különül. Az epiblast felett az amnionüreg, a hypoblast felőli oldalon a Heuser-membránnal határolt primer szikhólyag helyezkedik el. B: Körülbelül a 13. napra az extraembryonális mesodermában kialakul a chorionüreg, és megjelenik a szekunder szikhólyag. A csírapajzsot az amnionnal és a szikhólyaggal együtt a testnyél kapcsolja a chorionhoz. A chorion a citotrophoblast, a szinciciotrophoblast és az extraembryonális szomatikus mesoderma alkotja. Az időpontok közelítő értékek; az ábra sematikus.

6.4 Embrionális szakasz

6.4.1 A csíralemezek differenciálódása és a gastruláció

A második és harmadik héten az embryoblast differenciálódik, és kialakul a háromrétegű csírapajzs – ez a gastruláció. Ezzel átlépünk az egyedfejlődés csíraszakaszából az embrionális szakaszába. A gastruláció az emberi fejlődés egyik kritikusan érzékeny periódusa: ebben az időszakban a legtöbb teratogén hatás maradandó morfológiai rendellenességet okozhat.

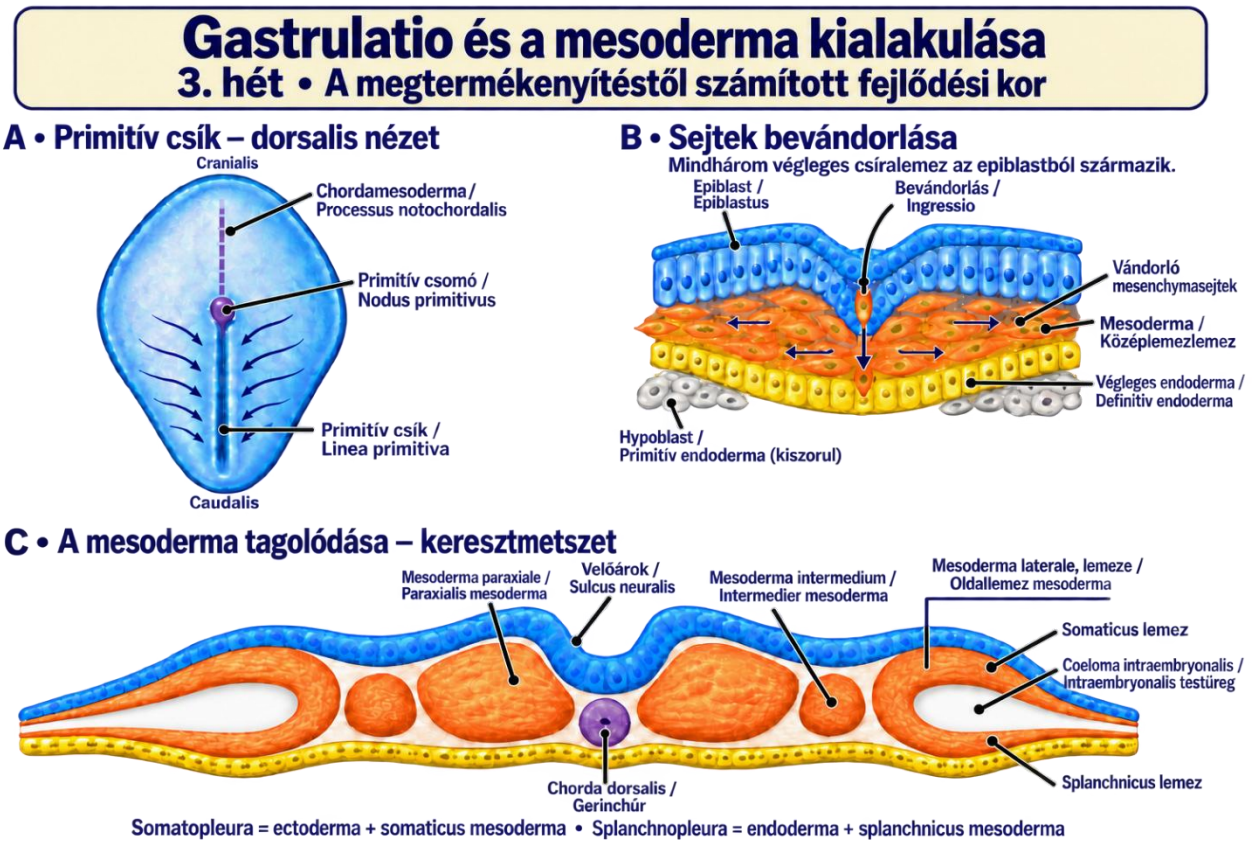
6.4.1.1 A primitív csík megjelenése és a mesoderm kialakulása – 3. hét

A megtermékenyítést követő harmadik hét elején, körülbelül a 15. napon megkezdődik a gastrulatio, amelynek során a bilamináris csírapajzs trilaminárissá alakul. Létrejön a három végleges csíralemez: az ectoderma, a mesoderma és az endoderma (vagy entoderma). Mindhárom lemez az epiblast sejtjeiből származik.

Az epiblast caudalis részén a sejtek szaporodása és középvonal felé történő átrendeződése létrehozza a primitív csíkot (linea primitiva). Ennek felszínén a primitív barázda (sulcus primitivus), cranialis végén pedig a primitív csomó (nodus primitivus; Hensen-csomó) jelenik meg. A csomó közepén található a primitív gödör (fovea primitiva). A primitív csík kialakulása az embryonális testtengelyek szerveződésének fontos morfológiai jele.

A primitív csík felé vándorló epiblastsejtek alakot változtatnak, sejtkapcsolataik fellazulnak, majd epithelialis–mesenchymalis átmenet során elhagyják a felszíni hámréteget. E sejtes bevándorlást **ingressió**nak nevezzük. A bevándorló sejtek egy része a hypoblast sejtjei közé ékelődik, és azokat kiszorítva kialakítja az embrió végleges endodermáját. További sejtek az epiblast és a végleges endoderma között terjednek szét, létrehozva az intraembryonális mesodermát. A felszínen maradó epiblastsejtek alkotják az ectodermát. A csíralemezek kialakulása térben és időben átfedő, folyamatos sejtvándorlások eredménye.

A mesodermasejtek cranialis és lateralis irányban terjednek. Az oropharyngealis membrán és a cloacamembrán területén azonban nem ékelődik közéjük mesoderma: itt az



6.11. ábra: Gastrulatio és az intraembryonális mesoderma kialakulása. ***A:*** *A harmadik héten az epiblast caudalis részén megjelenik a primitív csík, cranialis végén a primitív csomóval.* ***B:*** *A primitív csíkon át bevándorló epiblastsejtek egy része a hypoblastot felváltva létrehozza a végleges endodermát, más részük a két réteg között intraembryonális mesodermát képez. A felszínen maradó epiblastból ectoderma lesz; így mindhárom végleges csíralemez az epiblastból származik.* ***C:*** *Egy későbbi keresztmetszeten a középvonali chorda dorsalis két oldalán, medialistól lateralis irányban paraxialis, közbülső és oldallemez-mesoderma különül el. Az oldallemezt az intraembryonális coeloma szomatikus és splanchnicus lemezre választja. A szomatikus lemez az ectodermával somatopleurát, a splanchnicus lemez az endodermával splanchnopleurát alkot.*

ectoderma és az endoderma közvetlenül érintkezve fekszik egymásnak. A primitív csík a fejlődés előrehaladtával fokozatosan rövidül, caudalis irányba visszahúzódik, és normális fejlődés során a negyedik hét végére eltűnik.

6.4.1.2 A gerinchúr kialakulása és szerepe

A primitív csomón keresztül bevándorló sejtek egy része a középvonalban, cranialis irányban, a prechordalis lemez felé vándorol. Ezekből alakul ki a chordanyúlvány (processus notochordalis; hagyományos elnevezéssel processus cephalicus), amely az axialis mesoderma része. A nyúlványban átmenetileg chordacsatorna jelenik meg.

A chordanyúlvány ventralis fala egyesül az alatta fekvő endodermával, majd megnyílik; a megmaradó dorsalis rész chordalemezt képez. E fejlődési szakaszban az amnionüreg és a szikhólyag ürege között átmeneti összeköttetés, a canalis neurentericus (vagy Kovalevsky-féle csatorna) is fennáll. A chordalemez ezt követően felhajlik és leválik az endodermáról, létrehozva a tömör gerinchúrt (chorda dorsalis). Az endoderma folytonossága ekkor helyreáll.

A gerinchúr az ectoderma és az endoderma között, a középvonalban helyezkedik el. Fontos tengelymeghatározó és jelátviteli központ: a környező szervező régiókkal együtt részt vesz a felette fekvő ectoderma neuralis differenciálódásában, valamint a fejlődő idegrendszer és a somitaeredetű szövetek mintázódásában. A Sonic hedgehog (SHH) jelátvitel különösen jelentős a velőcső ventralis részeinek és a sclerotomának a fejlődésében. A gerinchúr a kialakuló csigolyatestek területén fokozatosan eltűnik; sejtjeinek leszármazottai a csigolyaközi porckorongok nucleus pulposusának kialakításában maradnak fenn.

6.4.1.3 Az intraembryonális mesoderma tagolódása

A harmadik hét folyamán, a fejlődés cranialis–caudalis előrehaladásával, a gerinchúr két oldalán elhelyezkedő mesoderma a középvonaltól lateralis irányban három fő régióra különül:

1. A paraxialis mesoderma a gerinchúr mellett helyezkedik el. A törzsi régióban páros ősszelvényekre, somitákra tagolódik; az első somita-párok körülbelül a 20. napon jelennek meg. A somiták származékai többek között a csigolyák és bordák, a törzs és a végtagok vázizomzata, mely mellett a hát dermisének kialakításában vesznek részt.
2. A közbülső mesoderma (mesoderma intermedium) a paraxialis mesoderma és az oldallemez között található. Elsősorban a vesék és a genitalis rendszer több alkotóelemének fejlődéséhez járul hozzá; nem tekinthető a teljes urogenitalis rendszer kizárólagos forrásának.
3. Az oldallemez-mesodermában kialakuló rések összeolvadásával létrejön az intraembryonális coeloma. Ez az oldallemezt az ectodermához kapcsolódó somaticus, illetve az endodermához kapcsolódó splanchnicus lemezre választja. A somaticus mesoderma és az ectoderma együtt a somatopleurát, a splanchnicus mesoderma és az endoderma együtt a splanchnopleurát alkotja. Az intraembryonális coelomából a későbbi pericardialis, pleuralis és peritonealis üregek fejlődnek.

A gastrulatio, a gerinchúr kialakulása, a mesoderma tagolódása és a neurulatio kezdete részben egyidejű folyamatok. Ugyanazon embrió cranialis és caudalis régiói ezért eltérő fejlődési állapotot mutathatnak.

6.4.2 Az idegrendszer korai fejlődése – neurulatio és velőléc

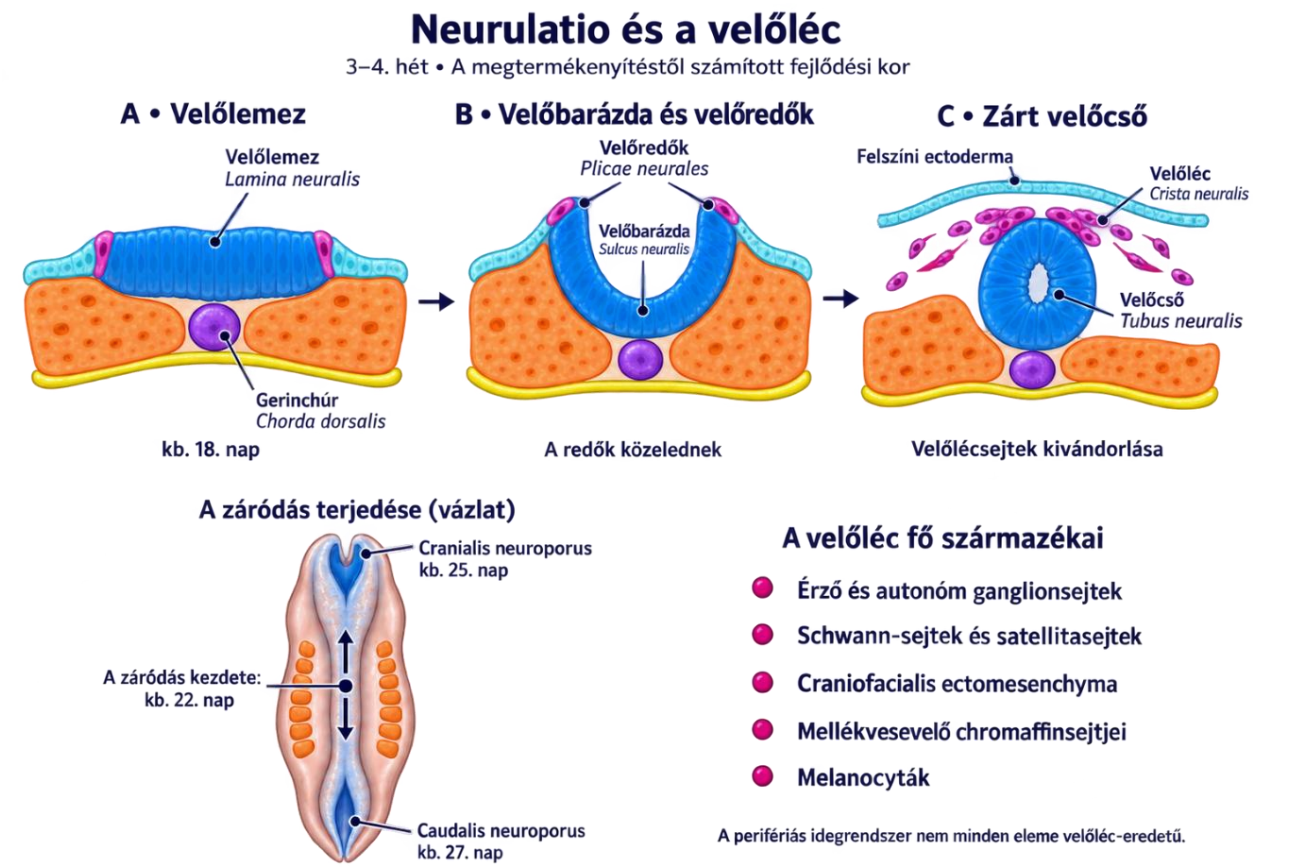
6.4.2.1 A velőlemez kialakulása

Az idegrendszer fejlődése a megtermékenyítést követő harmadik héten kezdődik. A gerinchúr, a prechordalis mesoderma és más szervező régiók jelzéseinek hatására a felettük elhelyezkedő ectoderma egy része neuroectodermává differenciálódik. Sejtjei megnyúlnak, és körülbelül a 18. napra kialakul a megvastagodott velőlemez (lamina neuralis). Cranialis része szélesebb, és az agy fejlődési alapját adja; keskenyebb caudalis részéből a gerincvelő fejlődik.

A velőlemez kialakulását, meghajlását és velőcsővé záródását neurulatiónak nevezzük. Ez részben egyidejű a gastrulatióval és a mesoderma tagolódásával; ugyanazon embrió különböző testtájai eltérő fejlődési állapotban lehetnek.

6.4.2.2 A velőcső kialakulása és záródása

A velőlemez középvonala besüllyed, létrehozva a velőbarázdát (sulcus neuralis), miközben két széle velőredőként (plicae neurales) kiemelkedik. A redők közelednek egymáshoz, majd dorsalisan összeolvadnak. Ezzel kialakul a velőcső (tubus neuralis), amely leválik a felszíni ectodermáról. A felszíni ectoderma fölötte ismét folytonos hámréteget képez.



6.12. ábra: Neurulatio és a velőléc kialakulása a 3–4. héten. A–C: A velőlemez (lamina neuralis) behajlásával velőbarázda és páros velőredők képződnek. A redők közelednek, majd egyesülnek; a létrejövő velőcső (tubus neuralis) elkülönül a felette záródó felszíni ectodermától. A velőléc sejtjei leválnak és különböző vándorlási útvonalakon jutnak el későbbi rendeltetési helyükre. Származékaik közé tartoznak többek között az érző és autonóm ganglionok sejtjei, a Schwann- és satellitasejtek, a craniofacialis ectomesenchyma jelentős része, a mellékvesevelő chromaffin-sejtjei és a melanocyták. A velőcső záródása körülbelül a 22. napon, a későbbi nyaki régióban kezdődik, és cranialis, illetve caudalis irányban halad. A cranialis neuroporus rendszerint a 25., a caudalis a 27. nap körül záródik. Az időpontok a megtermékenyítéstől számított, közelítő értékek.

Az első összezáródás körülbelül a 22. napon, a későbbi nyaki régióban kezdődik. A záródás innen cranialis és caudalis irányban terjed tovább. Ez az alapfolyamat tankönyvi összefoglalása; különösen a cranialis régió záródása összetettebb térbeli eseménysor.

A még nyitott cranialis és caudalis végen a velőcső ürege átmenetileg közlekedik az amnionüreggel. Ezek a nyílások a cranialis neuroporus (neuroporus cranialis vagy neuroporus anterior) és a caudalis neuroporus (neuroporus caudalis vagy neuroporus posterior). Előbbi általában a 25. nap körül, utóbbi a 27. nap körül záródik. Az időpontok közelítő értékek; a záródás normálisan a negyedik hét végére befejeződik.

A velőcső falából fejlődik a központi idegrendszer idegsejtjeinek és gliasejtjeinek túlnyomó része. Üregéből az agykamrák rendszere és a gerincvelő központi csatornája alakul ki. A microglia kivételt jelent: sejtjei nem neuroectodermalis, hanem korai mesodermalis eredetű vérképző előalakokból származnak.

A velőlemez meghajlásával létrejövő csőképződés a primer neurulatio. A gerincvelő legcaudalisabb szakaszának kialakulásában szekunder neurulatio is részt vesz: a caudalis sejttömegben tömör sejtköteg szerveződik, majd üregképződéssel csőszerűvé válik, és kapcsolódik a primer velőcsőhöz.

6.4.2.3 A velőléc kialakulása és származékai

A velőlemez és a felszíni ectoderma határán velőléc-előalakok különülnek el. A velőredők átalakulása során ezek a sejtek a redők dorsalis részébe, majd a záródó velőcső dorsalis környezetébe kerülnek. Epithelialis–mesenchymalis átmenetet követően leválnak és meghatározott útvonalakon elvándorolnak. A kivándorlás időzítése testtájanként eltér: a cranialis régióban már a velőcső teljes záródása előtt megkezdődhet.

A velőléc (crista neuralis) átmeneti, nagy fejlődési potenciálú sejtpopuláció. Származékainak köre a sejtek cranialis–caudalis eredetétől és vándorlási útvonalától függ. Főbb származékai:

- A gerincvelői érzőganglionok neuronjai, valamint az autonóm és enteralis idegrendszer számos neuronja.
- A perifériás idegrendszer Schwann-sejtjei és a ganglionok satellitasejtjei.
- A mellékvesevelő chromaffinsejtjei.
- A bőr melanocytái.
- A craniofacialis régió számos kötőszöveti, porcos és csontos eleme, valamint a fogak odontoblastjai. E neuralis eredetű mesenchymát ectomesenchymának nevezzük.
- A szív kiáramlási pályájának elválasztásában részt vevő sejtek és egyes nagyerek simaizomsejtjei.

A perifériás idegrendszer egésze nem vezethető vissza a velőlécre. A cranialis érzőganglionok kialakulásában ectodermalis placodok is részt vesznek, a somaticus motoros neuronok sejttestjei pedig a velőcsőben keletkeznek. A fej teljes csontváza sem kizárólag velőléc-eredetű: egyes részei mesodermából fejlődnek.

6.4.2.4 Klinikai vonatkozás: velőcsőzáródási rendellenességek és folsav

A neurulatio zavara velőcsőzáródási rendellenességekhez (neural tube defects, NTD-k) vezethet. A cranialis záródási zavar súlyos következménye az anencephalia; a gerincvelői régió záródási zavara nyitott spinalis dysraphismust, például myelomeningocelét okozhat. A rendellenességek kialakulása többtényezős, genetikai és környezeti hatások egyaránt közrejátszanak.

Klinikai vonatkozás – folsavpótlás

A perikoncepcionális folsavpótlás az NTD-k elsődleges megelőzésének alapvető eszköze: csökkenti, de nem szünteti meg valamennyi ilyen rendellenesség kockázatát. Általános megelőzésre napi 400 μg, azaz 0,4 mg folsav javasolt, legalább egy hónappal a tervezett fogamzás előtt megkezdve és a várandósság első 12 hetében folytatva.

Emelt kockázat esetén az adagolást az alkalmazott szakmai irányelv és az egyéni kockázat alapján kell meghatározni. A NICE napi 5 mg folsavat javasol meghatározott emelt kockázati helyzetekben; a CDC korábbi NTD-vel érintett várandósság után napi 4 mg-ot ajánl. Az emelt adag orvosi javaslathoz kötött, és nem általános ajánlás valamennyi várandós számára.

6.4.3 Az ősszelvények kialakulása és differenciálódása

Az ősszelvények, a somiták (somitae) a paraxialis mesoderma páros, szelvényesen rendeződő képletei. A gerinchúr és a fejlődő velőcső két oldalán jelennek meg. Kialakulásukat somitogenesisnek nevezzük.

Az első somitapár körülbelül a megtermékenyítést követő 20. napon, az occipitalis régióban különül el. Az újabb párok egymást követően, cranialis–caudalis irányban képződnek: a még szelvényezetlen presomiticus mesoderma cranialis végéről válnak le. Emiatt ugyanazon embrió cranialis somitái már előrehaladott differenciálódást mutathatnak, miközben caudalisan még új ősszelvények keletkeznek.

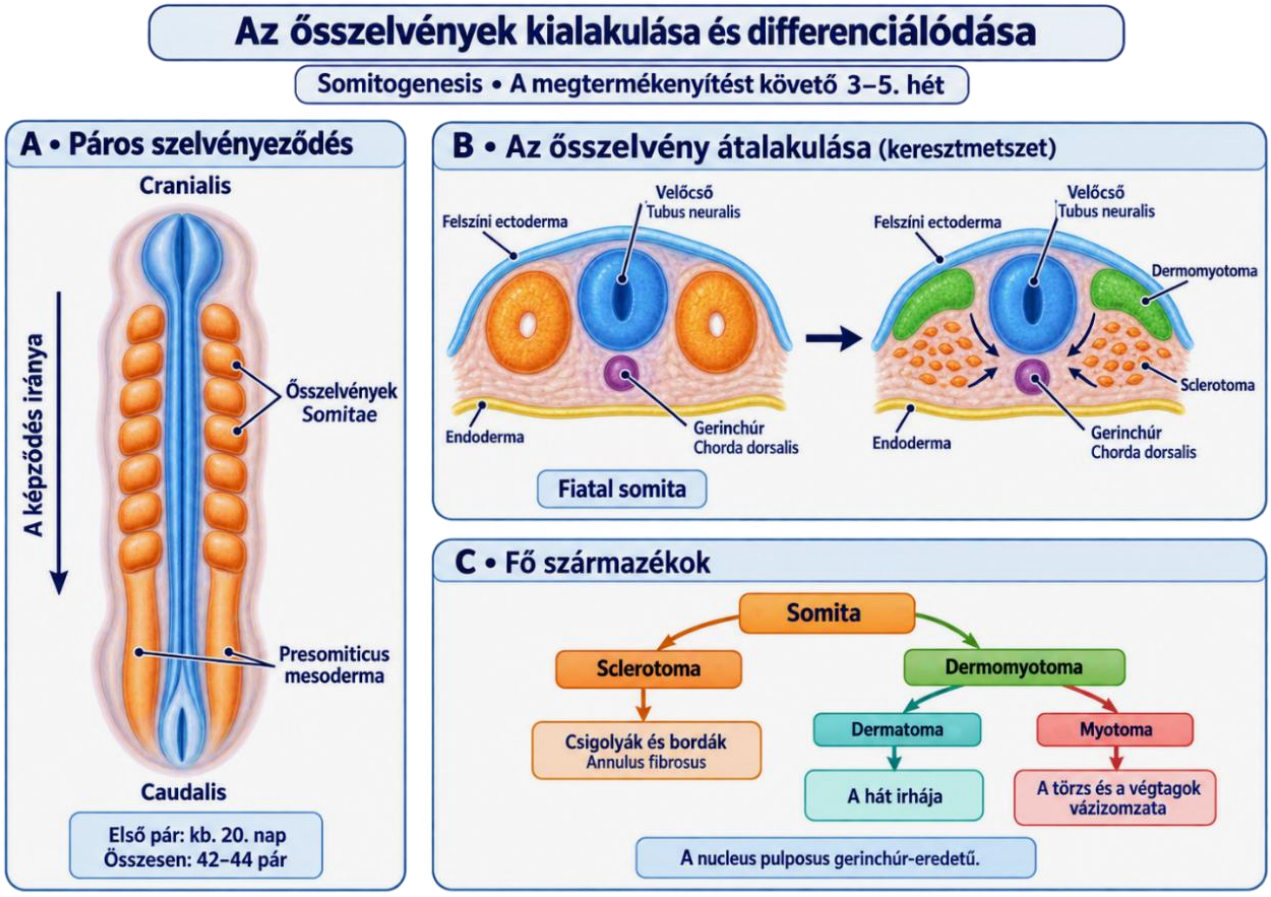
A szelvényeződés ritmusát molekuláris oszcillátor, az úgynevezett szegmentációs óra szabályozza. Működésében többek között a Notch-, WNT- és FGF-jelátviteli rendszerek vesznek részt. Ezek összehangolják a sejtek érését és az új szelvényhatárok kialakulását.

Az ötödik hét végére összesen körülbelül 42–44 somitapár alakul ki: 4 occipitalis, 8 cervicalis, 12 thoracalis, 5 lumbalis, 5 sacralis és 8–10 coccygealis pár. Egyes korai occipitalis és legcaudalisabb coccygealis szelvények később visszafejlődnek. A somitapárok száma ezért nem azonos a későbbi csigolyák számával.

6.4.3.1 A somita kezdeti szerkezete és átalakulása

A fiatal somita hámjellegűen rendezett sejtekből álló képlet; központjában átmenetileg kis üreg, somitocoel lehet jelen. A környező szövetekből érkező jelzések hatására dorsalis és ventromedialis területe eltérő fejlődési irányt vesz.

A ventromedialis sejtek elveszítik hámjellegű kapcsolataikat, mesenchymalis sejtekké alakulnak, és létrehozzák a sclerotomát. A dorsalis sejtek kezdetben megtartják hámjellegű elrendeződésüket, és dermomyotomát alkotnak. A dermomyotoma sejtjeiből alakulnak ki az izomképző és az irhaképző előalakok, amelyeket a klasszikus tankönyvi leírás myotoma és dermatoma néven különít el.



6.13. ábra: Az ősszelvények kialakulása és differenciálódása. ***A:*** *A paraxialis mesoderma páros ősszelvényekre (somitae) tagolódása cranialis irányból caudalis felé halad; az első somitapár körülbelül a megtermékenyítést követő 20. napon jelenik meg.* ***B:*** *A fiatal somita ventromedialis részéből kialakuló sclerotoma sejtjei a gerinchúr és a velőcső köré vándorolnak, míg dorsalis része dermomyotomává alakul.* ***C:*** *A sclerotoma a csigolyák, a bordák és a csigolyaközi porckorongok annulus fibrosusának kialakításában vesz részt. A dermomyotomából elkülönülő dermatoma a hát irháját, a myotoma a törzs és a végtagok vázizomzatát adja. A porckorong nucleus pulposusa a gerinchúr (chorda dorsalis) maradványa. A fejlődés során összesen körülbelül 42–44 somitapár képződik; egy részük később visszafejlődik.*

6.4.3.2 A sclerotoma és az újraszelvényeződés

A sclerotoma sejtjei a gerinchúr és a velőcső köré vándorolnak. Belőlük fejlődnek a csigolyatestek és csigolyaívek, valamint a thoracalis régióban a bordák porcos előalakjai, amelyek később elcsontosodnak. A sclerotoma a csigolyaközi porckorongok annulus fibrosusának kialakításában is részt vesz.

A csigolyák kialakulásakor újraszelvényeződés, resegmentatio történik: egy sclerotoma caudalis fele az alatta, caudalisabban elhelyezkedő sclerotoma cranialis felével egyesül. Egy csigolya így két szomszédos szelvény sejtjeiből épül fel. Az átrendeződés következtében az izomelőalakok áthidalhatják a szomszédos csigolyák közötti területet, ami a későbbi gerincmozgások anatómiai alapja.

A porckorong központi állománya, a nucleus pulposus eltérő eredetű: a gerinchúr sejtjeinek leszármazottaiból fejlődik, így nem tekinthető sclerotoma-származéknak.

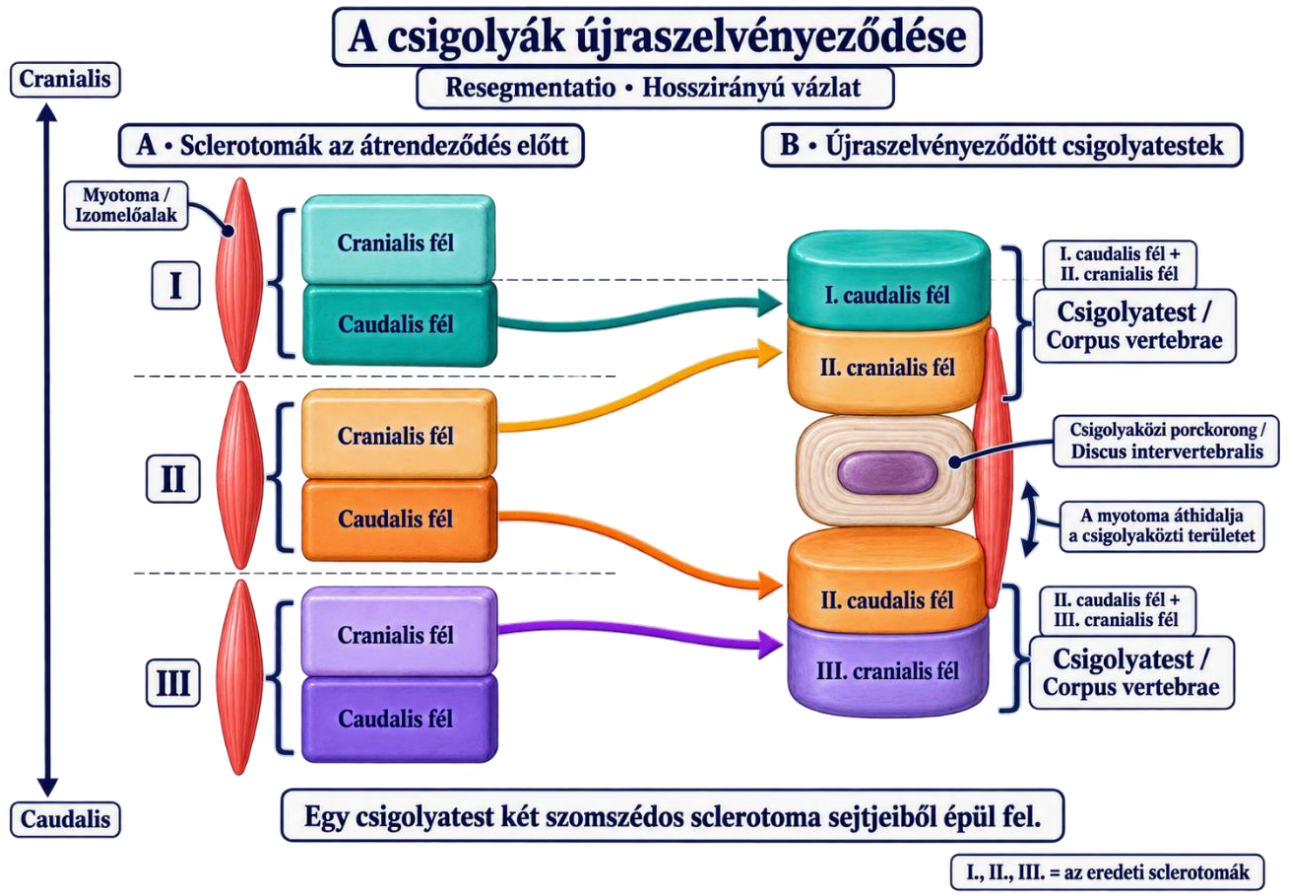
6.4.3.3 A myotoma és a vázizomzat fejlődése

A dermomyotoma izomképző sejtjei myoblastokká differenciálódnak, és kialakítják a myotomát. Az izomelőalakok epaxialis és hypaxialis fejlődési területekre különülnek.

Az epaxialis izomzatból elsősorban a mély hátizmok fejlődnek; beidegzésüket a gerincvelői idegek dorsalis ágai adják. A hypaxialis izomelőalakok a testfal és a végtagok vázizomzatának kialakításában vesznek részt, és a gerincvelői idegek ventralis ágai idegzik be őket. A végtagizmok előalakjai a megfelelő testmagasságban elhelyezkedő somiták dermomyotomájából a végtagbimbókba vándorolnak.

6.4.3.4 A dermatoma és a dermis eredete

A dermomyotoma irhaképző sejtjei a felszíni ectoderma alá vándorolnak, és elsősorban a hát dermiséhez járulnak hozzá. A test teljes irhája azonban nem somitaeredetű: a ventrolateralis testfal és a végtagok dermisének jelentős része az oldallemez somaticus mesodermájából, a



6.14. ábra: A csigolyák újraszelvényeződése (resegmentatio). ***A:*** *Az eredeti sclerotomák cranialis és caudalis félre tagolódnak.* ***B:*** *Egy sclerotoma caudalis fele az alatta elhelyezkedő sclerotoma cranialis felével egyesül, így minden csigolyatest két szomszédos ősszelvény sejtjeiből épül fel. Az újraszelvényeződött csigolyatestek között csigolyaközi porckorongok alakulnak ki. A myotomák megtartják eredeti szelvényes elrendeződésüket, ezért a belőlük fejlődő izmok áthidalják a szomszédos csigolyák közötti területet, lehetővé téve a gerinc mozgását. A színek és a római számok az eredeti sclerotomákból származó sejtcsoportokat jelölik; az ábra hosszirányú, sematikus vázlat.*

craniofacialis régió dermisének egy része pedig velőlécsejtekből fejlődik. Az epidermis ezzel szemben felszíni ectoderma-eredetű.

6.4.3.5 A somitapár-szám fejlődéstani jelentősége

A korai, még jól elkülönülő somiták száma hasznos az embrió fejlődési stádiumának megítélésében, különösen a harmadik hét végétől a negyedik hét folyamán. A körülbelül 30. naphoz rendelt 34–35 somitapár tájékoztató tankönyvi érték, nem pontos kormeghatározó határ.

Carnegie-stádiumok: *A Carnegie-stádiumok megállapításakor a somitapár-számot más morfológiai jellemzőkkel együtt értékelik. A későbbi differenciálódás és a külső szelvényhatárok elmosódása miatt a somiták megszámlálása fokozatosan kevésbé használható.*

6.4.4 Az embrió lefűződése – a térbeli testforma kialakulása

Az embrió lefűződése a háromlemezes csírapajzs térbeli átalakulása: a kezdetben közel lapos lemezből a hasi oldal felé hajló, hengeres törzsű, oldalnézetben C alakú embrió jön létre. A folyamat főként a megtermékenyítést követő 4. héten, megközelítőleg a 6. várandóssági héten zajlik. A továbbiakban a hetek a megtermékenyítéstől számított fejlődési kort jelölik.

A lefűződés során az embrió teste egyre határozottabban elkülönül az extraembryonális képletektől. Ezzel párhuzamosan kialakul a primitív bélcső, formálódik az elülső testfal, és az embrió magzatfüggelékekkel fennmaradó összeköttetései a későbbi köldök tájékára rendeződnek. A lefűződés tehát nem teljes leválás: az embrió a kialakuló köldökzsinóron keresztül továbbra is kapcsolatban marad a placentával.

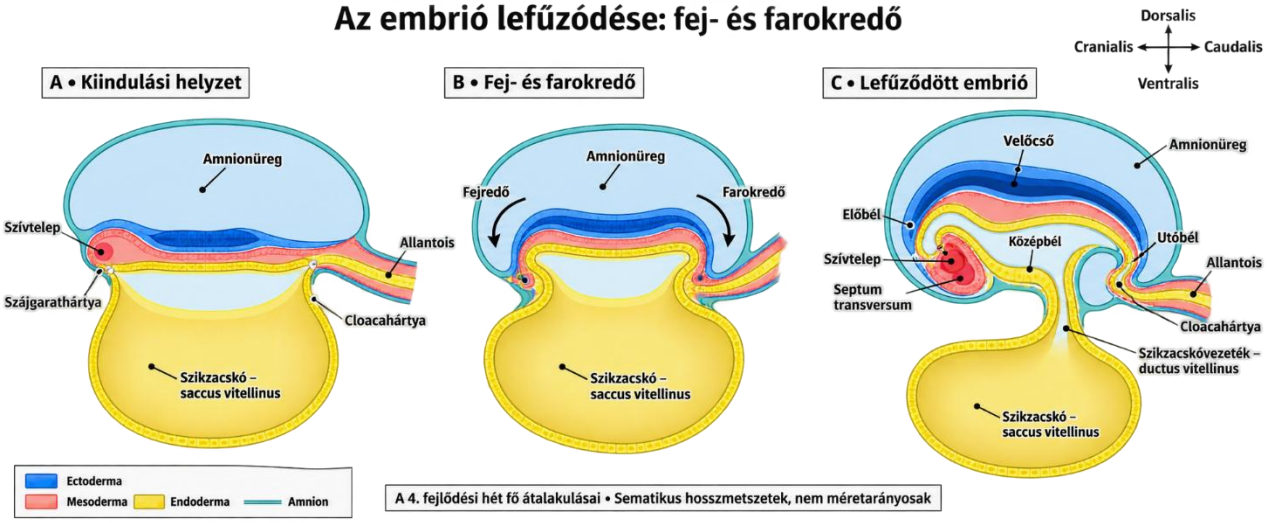
Két, egymással időben átfedő mozgás különíthető el:

- Fej–farok irányú, cephalocaudalis hajlás: a cranialis és a caudalis vég a ventralis oldal felé fordul.
- Oldalirányú, lateralis hajlás: a jobb és bal oldali testredő ventralis irányban közeledik egymáshoz.

A két mozgás együttesen alakítja ki az embrió térbeli testformáját.

6.4.4.2 Mi hozza létre a lefűződést?

A lefűződés a különböző szövetek eltérő ütemű növekedésének és összehangolt alakváltozásainak következménye. Jelentős szerepe van a fejlődő idegrendszer, különösen az agytelep gyors növekedésének, valamint a tengelyközeli szövetek és az oldalsó testterületek gyarapodásának.



*6.15. ábra: Az embrió hosszirányú lefűződése a negyedik fejlődési héten. **A:** A kiindulási helyzetben a csírapajzs az amnionüreg és a szikzacskó között helyezkedik el. **B:** A fej- és farokredő kialakulásával az embrió cranialis és caudalis vége ventralis irányba hajlik. **C:** A lefűződés során a szikzacskó endodermával bélelt területének egy része az embrió testébe foglalódik, létrehozva az előbelet és az utóbelet; a középbél a szikzacskóval a szűkülő szikzacskóvezetéken (ductus vitellinus) keresztül marad összeköttetésben. A szívtelep és a septum transversum az előbélhez képest ventralis helyzetbe kerül, a cloacahártya és az allantois csatlakozása pedig az embrió ventralis felszíne felé fordul. Az amnion egyre nagyobb mértékben körülveszi a kialakuló, C alakban görbülő embriót. A hosszmetszeti ábrák sematikusak, nem méretarányosak.*

6.4.4.1 Kiindulási helyzet: az amnionüreg és a szikzacskó közötti csírapajzs

A harmadik hét végén a csírapajzs dorsalis oldalán az amnionüreg, ventralis oldalán a szikzacskó helyezkedik el. A felszíni ectoderma az amnion felé tekint; a definitív endoderma a csírapajzs alatt a szikzacskó üregének tetejét képezi. Közöttük található a mesoderma, amelynek tengelyközeli részei már differenciálódnak.

A középvonalban a chorda dorsalis és a fejlődő velőcső, kétoldalt az ősszelvények helyezkednek el. A lateralis lemez mesodermájában kialakuló intraembryonális coeloma két réteget különít el:

- A somaticus, parietalis mesoderma az ectodermához fekszik hozzá; a kettő együtt a somatopleura.
- A splanchnicus, visceralis mesoderma az endodermához kapcsolódik; a kettő együtt a splanchnopleura.

A somatopleura az oldalsó és ventralis testfal kialakításában vesz részt, míg a splanchnopleura a bélcső falának fejlődéséhez járul hozzá. A közöttük elhelyezkedő coeloma a későbbi savós testüregek közös telepe.

A folyamatot ezért nem egyetlen képlet összehúzódásaként kell elképzelni. A szövetek növekedése, sejtszintű átrendeződése és mechanikai kölcsönhatásai együtt változtatják meg a csírapajzs alakját. Az amnion növekedése közben az amnionüreg fokozatosan körülveszi a formálódó embriótestet.

6.4.4.3 A fejredő kialakulása

A cranialis idegrendszeri telep gyors növekedése során a csírapajzs feji vége ventralis irányban meghajlik. Létrejön a fejredő, és az alatta elhelyezkedő endodermával határolt üreg egy része az embrió testébe foglalódik: kialakul az előbél.

Ezzel a feji képletek egymáshoz viszonyított helyzete is átrendeződik. A kezdetben a szájgarathártyától cranialisan található szívtelep és pericardialis régió az előbél elé, az embrió ventralis oldalára kerül. A septum transversum, amely később a rekeszizom kialakításában is részt vesz, a szívteleptől caudalisan helyezkedik el.

A szájgarathártya – membrana oropharyngea szintén a ventralis felszínre fordul. Átmenetileg elválasztja a kiala-

kuló szájöblöt az előbéltől. A szív helyzetváltozása tehát jelentős részben az egész feji régió térbeli átalakulásának következménye.

6.4.4.4 A farokredő kialakulása

A caudalis testvég szintén ventralis irányban hajlik, és létrejön a farokredő. Az endodermával bélelt üreg caudalis része az embrió testébe foglalódik, kialakítva az utóbelet, amelynek tágult végszakasza a cloaca.

A cloacahártya – membrana cloacalis a ventralis felszínre kerül. A hasnyél és a benne futó allantois eredése ugyancsak a hasi oldal felé helyeződik át, és közelebb kerül a szikzacskóval fennmaradó összeköttetéshez. Ez az átrendeződés előkészíti a köldöktájék kialakulását.

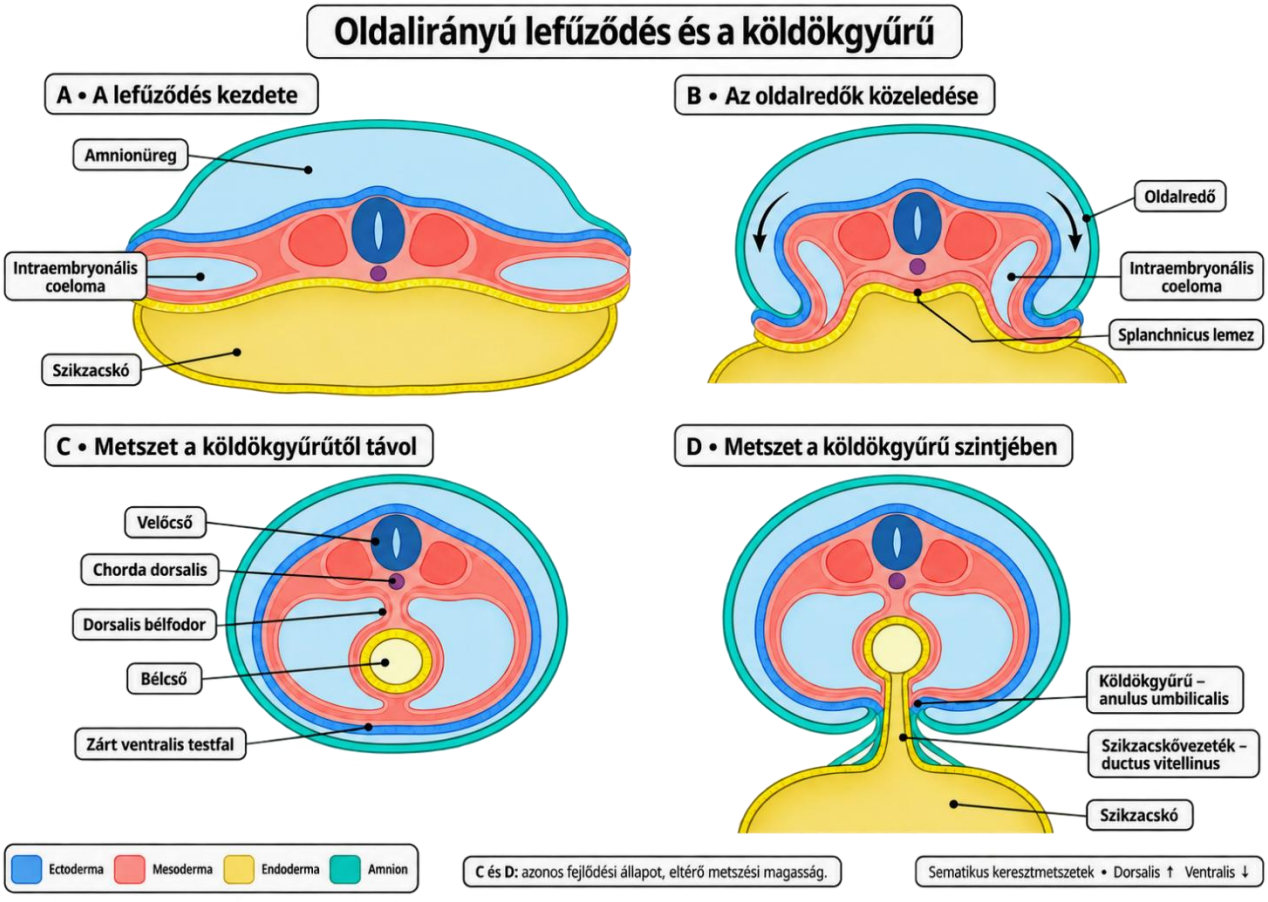
6.4.4.5 Az oldalredők közeledése és a bélcső kialakulása

Keresztmetszetben az oldalirányú lefűződés követhető a legkönnyebben. A kezdetben kiterült csírapajzs jobb és bal széle a szikzacskó felé, majd a ventralis középvonal irányába hajlik. Az ectoderma így fokozatosan az embrió külső felszínére kerül, az endoderma pedig belül csőszerű képletté záródik.

Az endodermával határolt üreg egy része ezáltal a test belsejébe foglalódik. A fej- és farokredővel együttműködve az oldalredők kialakítják a primitív bélcsövet, amelyen előbél, középbél és utóbél különíthető el.

Nem a teljes szikzacskó kerül az embrióba. A szikzacskó nagyobb része extraembryonálisan marad; a középbéllel fennálló, kezdetben széles összeköttetés fokozatosan szűkül. Ebből alakul ki a szikzacskóvezeték – ductus vitellinus, más néven ductus omphaloentericus.

A bélcső hámjának döntő része a gastrulatio során kialakult definitív endodermából származik. A környező splanchnicus mesoderma többek között a bélfal kötőszöveti és simaizom-összetevőinek kialakításában vesz részt. A „szikzacskó egy részének beépülése” ezért elsősorban térbeli leírás; nem jelenti azt, hogy a bélhám a hypoblastból fejlődne.



*6.16. ábra: Az embrió oldalirányú lefűződése és a köldökgyűrű kialakulása. **A–B:** A negyedik fejlődési héten az oldalredők ventralis irányba hajlanak és közelednek egymáshoz, miközben az amnion egyre inkább körülveszi az embriót. A szikzacskó endodermával bélelt területének egy része az embrió testébe foglalódva bélcsővé alakul. **C:** A köldökgyűrűtől távol az oldalredők egyesülésével záródik a ventralis testfal; a bélcsövet dorsalis bélfodor kapcsolja a hátsó testfalhoz. **D:** A köldökgyűrű (anulus umbilicalis) szintjében fennmarad az összeköttetés a középbél és a szikzacskó között, amelyet a szűkülő szikzacskóvezeték (ductus vitellinus) biztosít. A C és D panel azonos fejlődési állapotot, de eltérő magasságban készült, sematikus keresztmetszeteket mutat.*

6.4.4.6 A testfal, a testüreg és a köldökgyűrű kialakulása

A jobb és bal oldali testredő a ventralis középvonalban találkozik, és a köldöktájék kivételével kialakítja a zárt elsődleges ventralis testfalat. A testfal záródása és a bélcső kialakulása összekapcsolódó, de különböző folyamat: előbbi az embrió külső határát, utóbbi a belső emésztőcsatornát formálja.

Az intraembryonális coeloma a test belsejébe kerül, és a bélcső körül helyezkedik el. A bél ürege és a coeloma nem közlekedik egymással: a kettőt a fejlődő bélfal választja el. A bélcső a dorsalis testfalhoz a kialakuló dorsalis bélfodor – mesenterium dorsale révén kapcsolódik.

A köldöktájékon visszamaradó nyílás a primitív köldökgyűrű – anulus umbilicalis. Itt rendeződnek egymás mellé a hasnyél képletei és a szikzacskóval fennmaradó összeköttetés. Az amnion ezeket kívülről körülveszi, részt véve a primitív köldökzsinór kialakításában. A szikzacskó eközben az embrió testén és az amnionüregen kívül helyezkedik el.

6.4.4.7 A lefűződés és a neurulatio kapcsolata

A lefűződés és a neurulatio részben egy időben zajlik, de más anatómiai eredménnyel jár. Neurulatio során a dorsalis oldalon a velőlemezből velőcső képződik; lefűződés során az egész embriótest térbeli alakja változik meg, miközben ventralisan kialakul a bélcső és a testfal.

A két folyamat során tehát két különböző cső jön létre: dorsalisan az idegrendszer telepe, ventralisan az emésztőcsatorna telepe. Közöttük helyezkedik el a chorda dorsalis és a környező mesodermális szövetek.

Klinikai vonatkozások

A lefűződés és a ventralis testfal fejlődésének súlyos zavarai testfalhiányokkal és a szervek rendellenes elhelyezkedésével járhatnak. Az eltérő hasfali rendellenességek azonban nem vezethetők vissza egységesen az oldalredők összezáródásának elmaradására.

Omphalocele esetén a köldökgyűrű területén hasi szervek türemkednek elő, amelyeket rendszerint hártyás tömlő borít.

Gastroschisis esetén a hasfalhiány többnyire a köldöktől jobbra található, és az előeső beleket nem fedi ilyen tömlő.

A két eltérés elkülönítése a prenatális diagnosztikában és az újszülött ellátásának tervezésében is lényeges.

A később, körülbelül a 6. fejlődési héten kezdődő élettani köldökséry külön folyamat: a gyorsan növekvő középbél átmenetileg a köldökzsinór coelomájába türemkedik. Ezt nem szabad a negyedik heti lefűződés sikertelenségének tekinteni.

A középbél és a szikzacskó közötti vezeték fennmaradása további eltéréseket okozhat. Ilyen a Meckel-diverticulum, illetve teljes átjárhatóság esetén a bél és a köldök közötti sipoly.

6.5 Magzatfüggelékek

Magzatfüggelékeknek (adnexa foetalia) azokat a struktúrákat nevezzük, amelyek a magzat méhen belüli védelmét, táplálását és anyagcseréjét biztosítják, de a születés után kilökődnek vagy visszafejlődnek. Ide tartozik a placenta, a chorion, az amnion, a szikzacskó, az allantois és a köldökzsinór.

6.5.1 Placenta

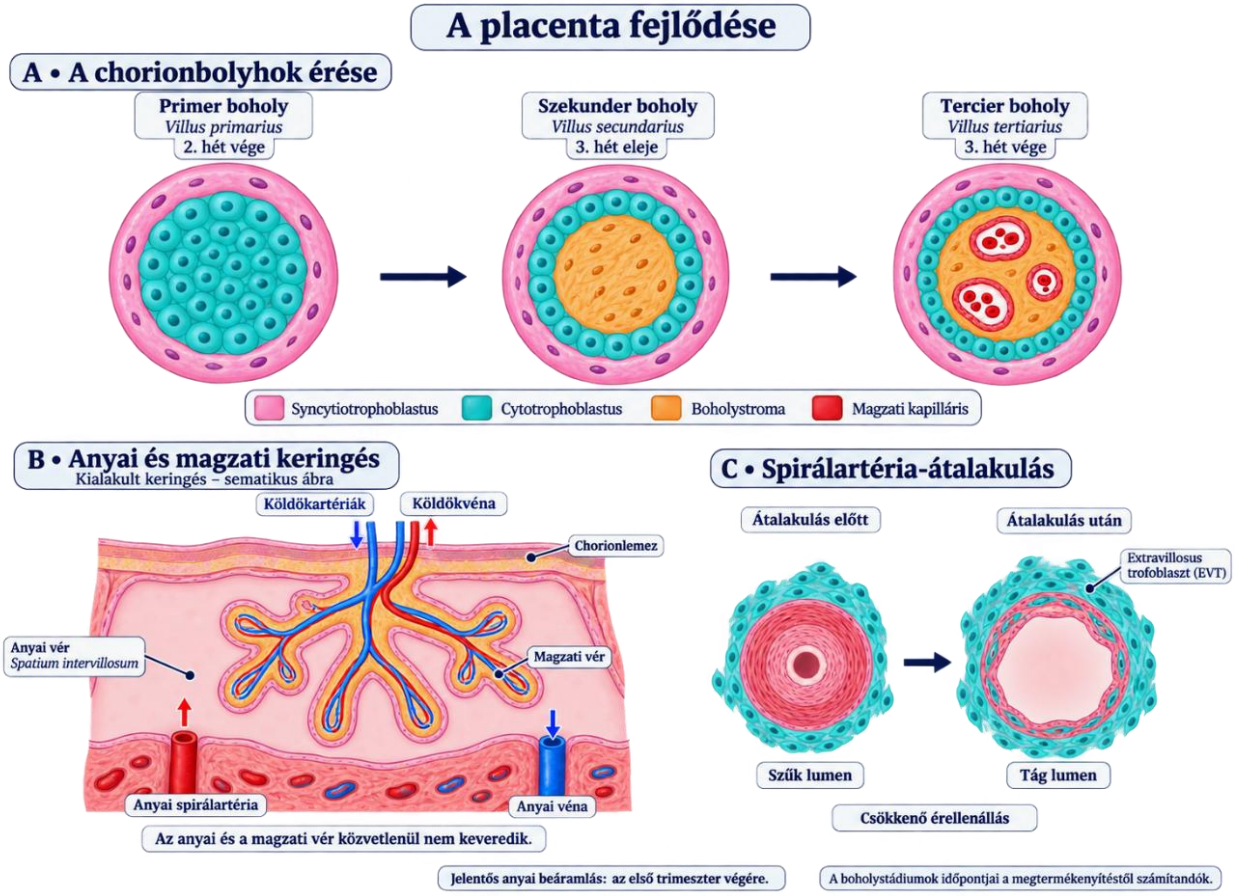
A placenta az emberi fejlődés legsajátosabb és legösszetettebb szerve: egyidejűleg anyai és magzati szövetekből felépülő szerv, amely légzési, táplálási, kiválasztási és endokrin feladatokat lát el.

6.5.1.1 A placenta fejlődése

6.5.1.1.1 A trophoblast differenciálódása és a lacunák kialakulása

A placenta fejlődése az implantációval kezdődik. A trophoblast belső, elkülönült sejtekből álló cytotrophoblastra és külső, többmagvú syncytiotrophoblastra differenciálódik. A cytotrophoblast mitotikusan aktív sejtpopuláció; utódsejtjeinek egy része összeolvadással beépül a syncytiotrophoblastba, biztosítva annak növekedését és megújulását. A syncytiotrophoblastban nincsenek elkülönült sejthatárok, magjai normálisan nem osztódnak mitotikusan.

A korai syncytiotrophoblast behatol az endometriumba, és részt vesz az implantációban. Már ekkor hormontermelő szerepet tölt be: humán choriogonadotropint (hCG) választ el, amely fenntartja a sárgatest működését. A később kialakuló boholyfelszíni syncytiotrophoblast az anyai és magzati szervezet közötti anyagforgalom és a placenta hormontermelésének alapvető rétege.



*6.17. ábra: A placenta fejlődése és keringésének kialakulása. **A:** A második hét végén megjelenő primer chorionboholy citotrophoblastból álló tengelyét szinciciotrophoblast borítja. A harmadik hét elején a benövő extraembryonális mesoderma létrehozza a szekunder bolyhot; a boholystromában kialakuló magzati kapillárisok megjelenésével tercier boholy képződik. **B:** A kialakult placentáris keringésben az anyai vér az intervillosus térben körüláramolja a bolyhokat, míg a magzati vér a bolyhok ereiben áramlik. A két vérteret a placentáris barrier választja el. **C:** Az extravillosus trophoblast és az anyai sejtek közreműködésével a spirálartériák fala átépül, izomrétegük nagyrészt eltűnik, lumenük kitágul és áramlási ellenállásuk csökken. Az ábra különböző fejlődési időpontok folyamatait szemlélteti; a boholystádiumok időpontjai a megtermékenyítéstől számítandók.*

A második héten a syncytiotrophoblastban üregek, lacunák jelennek meg, amelyek összekapcsolódó rendszert alkotnak. A környező anyai kiserek és méhmirigyek megnyílásával véreredetű folyadék és mirigyváladék jut ebbe a rendszerbe. A lacunarendszer a későbbi intervillosus tér előzménye.

6.5.1.1.2 A chorionbolyhok kialakulása

A chorionbolyhok fejlődése egymást átfedő szakaszokban zajlik. A második hét végén kialakuló primer chorionbolyhokban (villi primarii) cytotrophoblastsejtek alkotnak sejtoszlopokat, amelyeket kívülről syncytiotrophoblast borít. Ebben a stádiumban a bolyhoknak még nincs mesenchymalis magjuk vagy saját érhálózatuk.

A harmadik hét elején extraembryonális mesodermalis sejtek hatolnak a primer bolyhok belsejébe. Az így létrejövő szekunder bolyhok (villi secundarii) központi részét mesenchymalis stroma alkotja; ezt cytotrophoblast és külső syncytiotrophoblast veszi körül.

A harmadik hét végére a boholystromában endothelialissejtek és kapillárisok differenciálódnak. A saját érhálózattal rendelkező bolyhok a tercier chorionbolyhok (villi tertiarii). Kapillárisaik összekapcsolódnak a chorionlemez és a testnyél fejlődő ereivel, majd az embryonális keringéssel. A szívműködés megindulásával és az érkapcsolatok kialakulásával létrejön a fetoplacentaris keringés.

A bolyhok elágazódásával kiterjedt boholyfa képződik. A tapadóbolyhok cytotrophoblast-sejtoszlopokon keresztül az anyai szövetekhez rögzítik a choriont; a szabadon elágazó bolyhok elsősorban az anyagcsere-felületet növelik.

6.5.1.1.3 A placenta magzati és anyai része

A bolyhok kezdetben a chorion nagy részén jelen vannak. Az embryonális póluson tovább növekednek és elágazódnak, létrehozva a bolyhos choriont (chorion frondosum). Az ellenkező oldalon fokozatosan visszafejlődnek; itt alakul ki a sima chorion (chorion laeve).

A placenta magzati részét a chorion frondosum, anyai részét a beágyazódás alatt elhelyezkedő decidua basalis adja.

6.5.1.1.4 Az extravillosus trophoblast és a spirálartériák átalakulása

A tapadóbolyhok sejtoszlopaiból extravillosus trophoblastsejtek (EVT) különülnek el. Ezek egy része a decidua kötőszövetébe és a myometrium felszínes részébe vándorol, más részük az anyai erek falába és lumenébe jut.

A spirálartériák átalakulása az extravillosus trophoblast és az anyai decidualis, immun- és érsejtek együttműködésével zajlik. Az ér falának simaizom- és rugalmas elemei nagyrészt eltűnnek, illetve fibrinoid anyaggal helyettesítődnek; a lumen kitágul, és az ér vasomotoros válaszkészsége csökken. Így alacsony ellenállású uteroplacentaris beáramlási út alakul ki.

Az első trimeszterben az endovascularis trophoblastsejtek átmeneti dugókat képeznek a spirálartériák végszakaszában. Ezek jelentősen korlátozzák a sejtes vér beáramlását, miközben plazma átjuthat rajtuk. A korai fejlődésben ezért kiemelt szerep jut a méhmirigyek váladékán alapuló histiotroph táplálásnak. A dugók fokozatos oldódásával, az első trimeszter vége felé jelentősen fokozódik az intervillosus tér anyai véráramlása.

6.5.1.1.5 Az anyai és magzati keringés elkülönülése

A kialakult uteroplacentaris keringésben az anyai vér a spirálartériákon át az intervillosus térbe jut, körüláramolja a bolyhokat, majd az endometrialis vénákon keresztül távozik.

A magzati vér ezzel szemben zárt érrendszerben áramlik: a köldökartériákon keresztül érkezik a placentába, áthalad a boholykapillárisokon, majd a köldökvénán át tér vissza a magzatba. Az anyai és magzati vér normálisan nem keveredik közvetlenül; a gázok, tápanyagok és anyagcseretermékek cseréje a placentaris gáton keresztül történik.

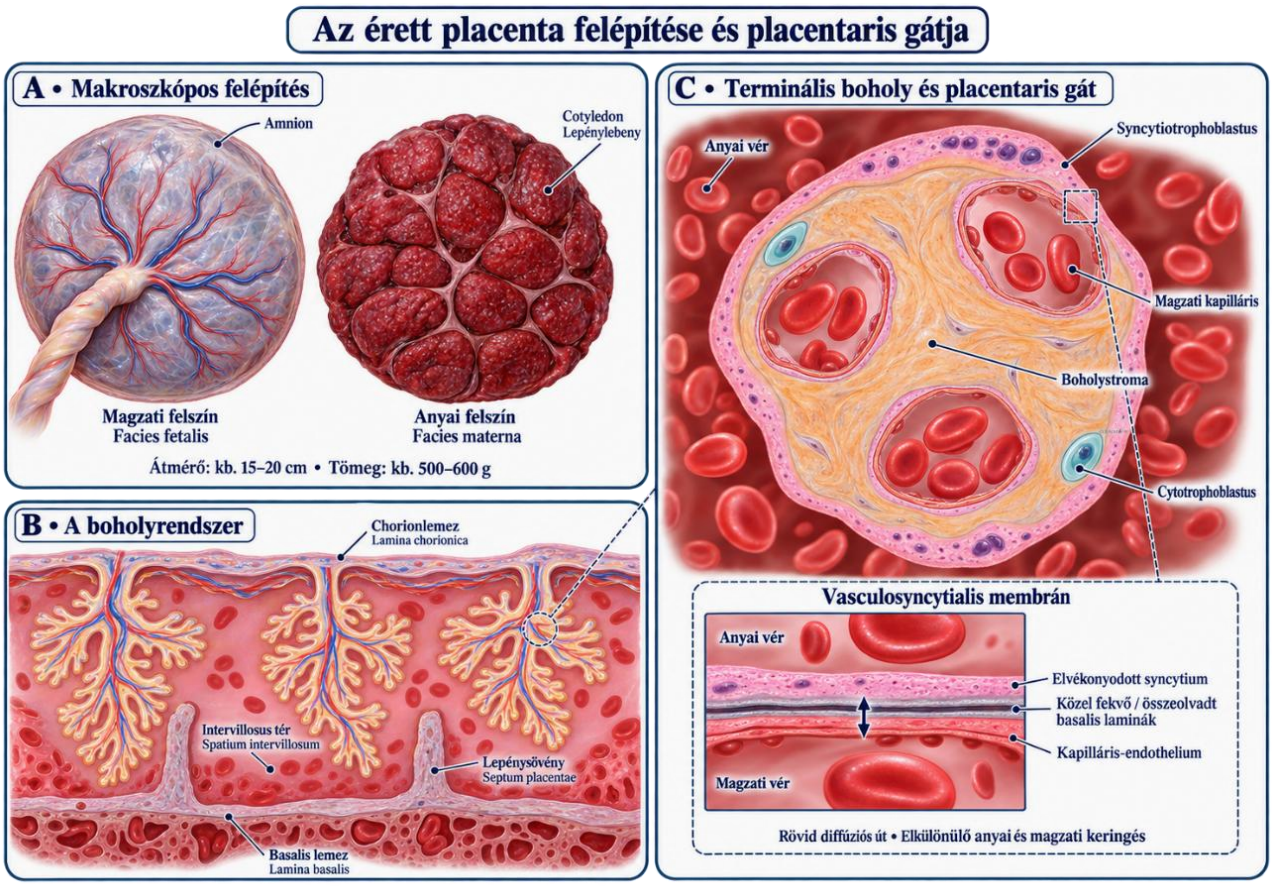
6.5.1.2 Az érett placenta szövettana és felépítése

6.5.1.2.1 Makroszkópos jellemzők

A terminusra kialakult placenta rendszerint korong alakú, átmérője körülbelül 15–20 cm, központi vastagsága 2–3 cm, tömege hozzávetőleg 500–600 g. Mérete és tömege egyéni változatosságot mutat; a tömeg értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a mérés a köldökzsinórral és a magzatburkokkal együtt vagy azok eltávolítása után történt-e.

Magzati felszíne (facies fetalis) sima, fénylő, amnionnal fedett. Alatta helyezkedik el a chorionlemez, amelyben a köldökerekből származó erek elágaznak, majd a boholyfákba lépnek. A köldökzsinór általában a magzati felszín központi vagy kissé excentrikus területén tapad.

Anyai felszíne (facies materna) vörösesbarna, egyenetlen és lebenyezett. A felszín alapját a basalis lemez képezi, amely decidualis szövetet, extravillosus trophoblastot és



*6.18. ábra: Az érett placenta felépítése és a placentáris gát. **A:** A magzati felszínt amnion borítja, alatta a köldökerek ágai futnak; az anyai felszínt lepénylebenyek (cotyledonok) tagolják. **B:** A chorionlemezből kiinduló boholyágak az anyai vérrel telt intervillosus térbe nyúlnak. A basalis lemez felől benyúló lepénysövények a teret részlegesen osztják fel. **C:** A terminális bolyhok magzati kapillárisait a trophoblastborítás, a boholystroma és a kapillárisfal választja el az anyai vértől. Az érett bolyhokban a citotrophoblast már nem alkot folytonos réteget. A vasculosyncytialis membrán területén a magzati kapilláris az elvékonyodott szinciciotrophoblasthoz simul, a basalis laminák közel kerülnek egymáshoz vagy összeolvadnak. Az így lerövidülő diffúziós út elősegíti az anyai és magzati vér közötti gázcserét, miközben a két keringés elkülönül.*

fibrinoid állományt is tartalmaz. Az anyai felszínen rendszerint körülbelül 15–20, változó méretű cotyledon, azaz lepénylebeny különíthető el; számuk ennél nagyobb is lehet.

6.5.1.2.2 A boholyfák és az intervillosus tér

A chorionlemezből eredő törzsbolyhok ismételt elágazódással boholyfákat alkotnak. A törzsbolyhok a mechanikai vázat és a nagyobb magzati erek útját biztosítják; a köztes bolyhokból számos finom terminális boholy ágazik le. Érett placentában a terminális bolyhok jelentik a diffúziós anyagcsere legfontosabb helyeit.

A basalis lemez felől placentaris sövények nyúlnak az intervillosus térbe, részlegesen elkülönítve a cotyledonokat. A sövények nem érik el a chorionlemezt, ezért a lebenyek közötti anyai vérterek közlekednek egymással. Egy makroszkópos cotyledon egy vagy több boholyfát tartalmazhat.

Az anyai vér a spirálartériák végnyílásain át jut az intervillosus térbe (spatium intervillosum), ahol közvetlenül érintkezik a bolyhok syncytiotrophoblast-felszínével. Innen az anyai vénák vezetik el. A humán placenta ezért haemochorialis típusú: az anyai vér és a trophoblast között nincs anyai érendothelium.

A magzati vér a bolyhok saját, zárt érrendszerében áramlik. Az anyai és a magzati keringés normálisan elkülönül; közöttük az anyagforgalom a placentaris gáton keresztül zajlik.

6.5.1.2.3 A terminális boholy szövettani felépítése

A terminális bolyhot kívülről folytonos syncytiotrophoblast borítja. Anyai vérrel érintkező felszínén microvillusok találhatók. Alatta a cytotrophoblast érett placentában már nem alkot összefüggő sejtréteget: sejtjei elszórtan maradnak jelen.

A boholy belsejét kevés kötőszövetes stroma és sűrű magzati kapillárishálózat tölti ki. A stromában fibroblastok,

extracelluláris mátrix és magzati eredetű macrophagok, úgynevezett Hofbauer-sejtek is találhatók. A magzati kapillárisokat vékony endothelium béleli.

6.5.1.2.4 A placentaris gát

A placentaris gát az anyai intervillosus vér és a magzati kapillárisvér között elhelyezkedő szöveti határ. A klasszikus négyrétegű leírás az anyai oldal felől a következő összetevőket különíti el:

1. Syncytiotrophoblast.
2. Cytotrophoblast.
3. A boholy kötőszövetes stromája.
4. A magzati kapilláris endotheliuma.

A teljes ultrastrukturális leíráshoz a trophoblast és a kapilláris-endothelium basalis laminája is hozzátartozik. A felsorolt rétegek nem minden fejlődési korban és nem minden boholyszakaszon ugyanolyan vastagságúak vagy folytonosságúak.

A várandósság előrehaladtával a terminális bolyhokban a cytotrophoblast folytonossága megszűnik, a stroma mennyisége csökken, a kapillárisok pedig közelebb kerülnek a boholyfelszínhez. A placentaris gát így helyenként jelentősen elvékonyodik.

6.5.1.2.5 A vasculosyncytialis membrán

A vasculosyncytialis membrán a terminális boholy különösen vékony cserefelülete. Itt egy tágult magzati kapillárisszakasz szorosan az elvékonyodott syncytiotrophoblasthoz simul. A trophoblast és az endothelium basalis laminája közel kerül egymáshoz, gyakran összeolvad; közöttük alig marad stromalis állomány.

E területen nincs közbeékelődő cytotrophoblastsejt, és a sejtmagok a vastagabb szakaszokba helyeződnek. Az anyai és a magzati vért elsősorban a vékony syncytialis cytoplasma, a közel fekvő vagy összeolvadt basalis laminák és a kapilláris-endothelium vékony cytoplasmája választja el.

A rövid diffúziós út különösen az oxigén és a szén-dioxid cseréjét segíti. A hatékony placentaris anyagforgalomhoz ugyanakkor a nagy cserefelület, a megfelelő anyai és magzati véráramlás, valamint a különböző transzportfolyamatok működése egyaránt szükséges. A placentaris gát szelektív szöveti határ, nem minden anyaggal szemben átjárhatatlan válaszfal.

6.5.1.3 A placenta funkciói

6.5.1.3.1 Gázcsere, tápanyagtranszport és kiválasztás

A placenta biztosítja az anyai és magzati szervezet közötti gáz- és anyagforgalom jelentős részét. Az anyai vér az intervillosus térben, a magzati vér a boholykapillárisok zárt érrendszerében áramlik. A két keringés normálisan elkülönül, az anyagok a placentaris gáton keresztül jutnak át.

Az oxigén és a szén-dioxid egyszerű diffúzióval, parciálisnyomás-különbségüknek megfelelően cserélődik. Az oxigén nettó áramlása az anyai vérből a magzati vér felé, a szén-dioxidé ellenkező irányba történik. A gázcsere hatékonyságát a cserefelület nagysága, a diffúziós út hossza, valamint az anyai és magzati véráramlás egyaránt befolyásolja.

A glükóz elsősorban GLUT1 transzporterek közvetítésével, facilitált diffúzióval jut át a placentán. A nettó transzportot az anyai és magzati glükózkoncentráció különbsége is meghatározza. A placenta maga is jelentős mennyiségű glükózt használ fel.

Az aminosavak átvitelét több, összehangolt transzportrendszer biztosítja. Egyes rendszerek nátriumgradienshez kapcsoltan halmozzák fel az aminosavakat a trophoblastban, mások aminosavcserét vagy a magzati oldal felé történő kilépést közvetítenek. E működés lehetővé teszi, hogy számos aminosav koncentrációja a magzati vérben meghaladja az anyai értéket.

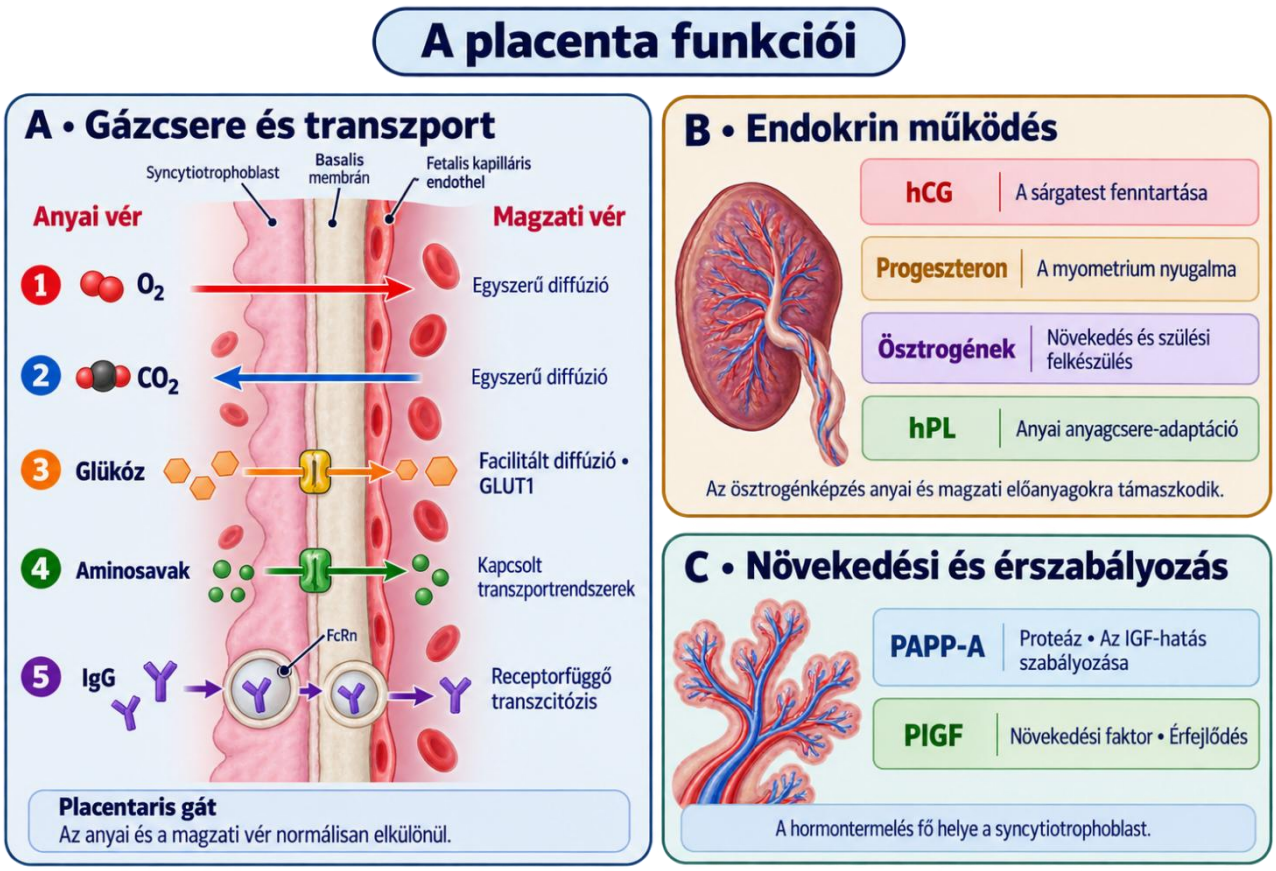
A placenta zsírsavakat, vitaminokat, vizet és elektrolitokat is közvetít a magzat felé. A magzati anyagcsere végtermékei, például a karbamid, az anyai keringésbe kerülnek, és eltávolításukban az anyai kiválasztó szervek vesznek részt.

6.5.1.3.2 Immunológiai szerep

Az anyai IgG ellenanyagok receptorfüggő transzcitózissal jutnak át a placentán. Ennek kulcsszereplője az FcRn-receptor, amely a sejten belüli, savas kémhatású vesiculákban megköti az IgG-t, védi annak lebomlásától, és elősegíti továbbítását. Az IgG-átadás a várandósság előrehaladtával fokozódik, különösen a harmadik trimeszterben, és hozzájárul az újszülött passzív immunvédelméhez.

6.5.1.3.3 A placentaris gát védelmi szerepe és korlátai

A placenta fizikai, transzport-, anyagcsere- és immunológiai mechanizmusokkal korlátozza számos idegen anyag



6.19. ábra: A placenta fő funkciói. ***A:*** *Az oxigén és a szén-dioxid egyszerű diffúzióval, ellentétes irányban jut át a placentáris gáton. A glükóz transzportját főként a GLUT1-közvetített facilitált diffúzió, az aminosavakét többféle kapcsolt transzportrendszer biztosítja. Az anyai IgG FcRn-receptorhoz kötött transzcitózissal kerül a magzati keringésbe. Az anyai és a magzati vér normális körülmények között elkülönül.* ***B:*** *A placenta endokrin működése támogatja a várandósság fennmaradását és az anyai alkalmazkodást: a hCG fenntartja a korai sárgatest működését, a progeszteron elősegíti a méhizomzat nyugalmát, az ösztrogének a növekedési és szülésre felkészítő folyamatokat, a hPL pedig az anyai anyagcsere alkalmazkodását támogatja.* ***C:*** *A PAPP-A az IGF-ek hozzáférhetőségét szabályozó proteáz, míg a PlGF az érfejlődés szabályozásában részt vevő növekedési faktor.*

és kórokozó magzati szervezetbe jutását. Védelme azonban nem teljes: az alkohol, a nikotin és számos gyógyszer átjut a placentán. A gyógyszerek átjutásának mértékét többek között molekulaméretük, zsíroldékonyságuk, ionizációjuk, fehérjekötődésük és a placentaris transzporterek működése befolyásolja. Az átjutás önmagában nem jelent szükségszerű magzatkárosító hatást; a következmény az adott anyagtól, az expozíció mértékétől és időzítésétől is függ.

Egyes kórokozók transplacentaris fertőzést okozhatnak. Ide tartozik a cytomegalovirus (CMV), a rubeolavírus, a parvovírus B19, a Toxoplasma gondii és a syphilis kórokozója, a Treponema pallidum. Az átvitel valószínűsége és a magzati következmények kórokozónként, valamint a fertőzés időpontjától függően eltérnek. A SARS-CoV-2 méhen belüli átvitele is lehetséges, de ritka, ezért nem célszerű a klasszikus congenitalis fertőzésekkel azonos gyakoriságú eseményként bemutatni.

A magzati veszélyeztetéshez nem minden esetben szükséges a kórokozó közvetlen átjutása: az anyai betegség vagy a placenta károsodása közvetve is ronthatja a magzat oxigén- és tápanyagellátását.

6.5.1.3.4 Endokrin működés

A placenta önálló endokrin szerv; számos hormonjának fő termelőhelye a syncytiotrophoblast. Hormontermelése hozzájárul a várandósság fenntartásához, az anyai anyagcsere alkalmazkodásához és az emlő fejlődéséhez.

A humán choriogonadotropin (hCG) fenntartja a corpus luteum működését és korai progeszterontermelését. A beágyazódást követően megjelenik az anyai keringésben; vérből és vizeletből történő kimutatása a várandósági tesztek alapja. Koncentrációja általában a 8–11. várandósági hét körül tetőzik, majd csökken, de a várandósság további részében is kimutatható marad.

A progeszterontermelésben a 7–9. várandósági hét folyamán a placenta fokozatosan átveszi a vezető szerepet a sárgatesttől; ezt luteoplacentáris váltásnak nevezzük. A placentaris progeszteron főként anyai koleszterinből képződik. Hozzájárul a decidua fenntartásához, a myometrium

ingerlékenységének csökkentéséhez és az emlő mirigyállományának fejlődéséhez.

A placenta ösztrogéneket, köztük ösztront, ösztradiolt és ösztriolt termel, anyai és magzati szteroid-előanyagok felhasználásával. Az ösztriol képzéséhez fontos előanyagokat a magzati mellékvese és máj szolgáltat. Az ösztrogének részt vesznek a méh és az emlő növekedésében, a keringési alkalmazkodásban és a szüléshez vezető szöveti változásokban.

A humán placentaris laktogén (hPL; humán chorionos somatomammotropin, hCS) hozzájárul az anyai anyagcsere áthangolásához. Más hormonokkal együtt elősegíti a zsírraktárak mobilizálását és az inzulinhatás módosulását, ezzel támogatva a magzat tápanyagellátását. Az emlő fejlődésében is szerepet játszik, de a szülés utáni bőséges tejtermelés megindítását nem önmagában a hPL biztosítja.

A placenta további hormonokat is termel, például placentaris növekedési hormont és corticotropinfelszabadító hormont (CRH), amelyek szintén részt vesznek az anya–magzat egység szabályozásában.

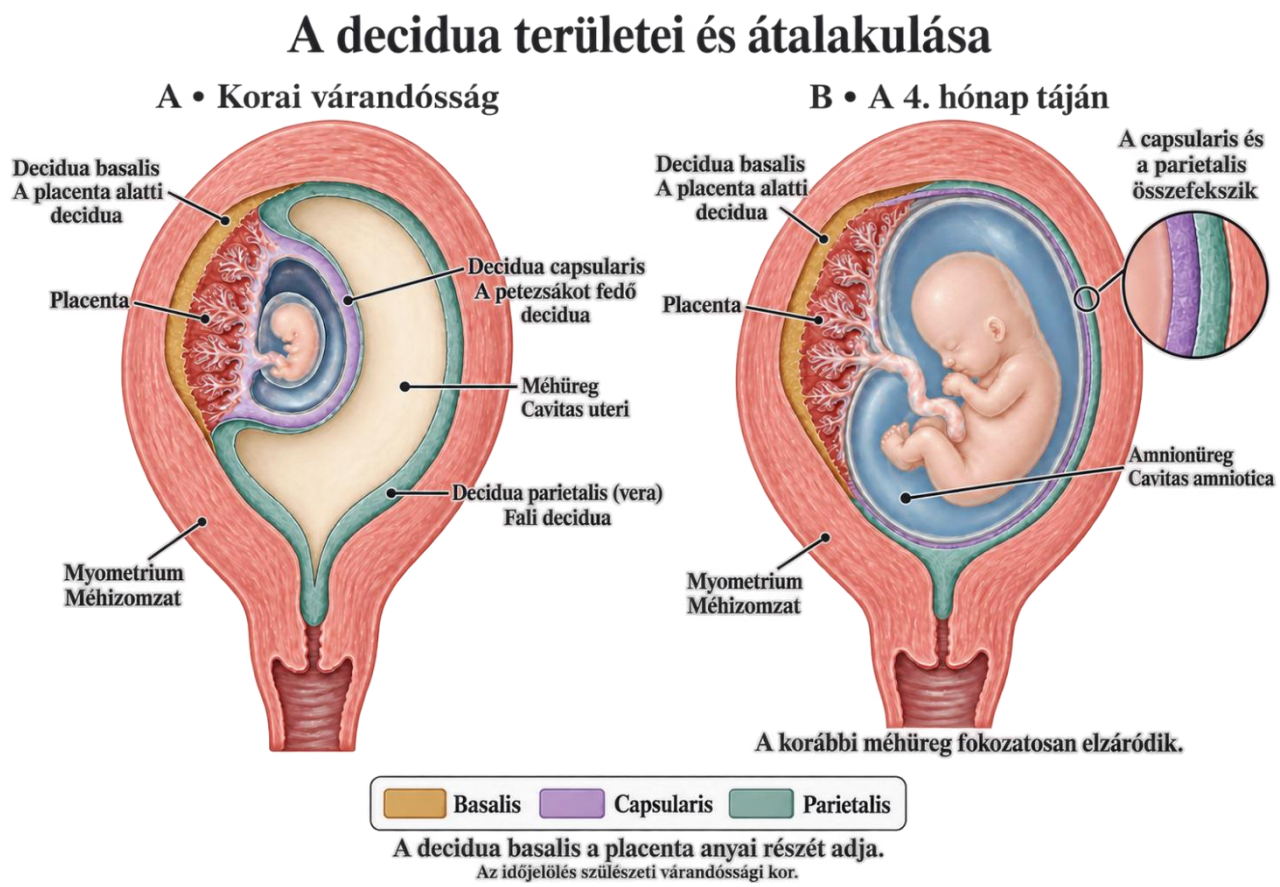
6.5.1.3.5 Növekedési és érszabályozó fehérjék

A PAPP-A metalloproteináz, amely bizonyos inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérjéket, különösen az IGFBP-4-et hasítja. Ezzel befolyásolja az IGF-ek helyi hozzáférhetőségét és növekedést szabályozó hatását. Nem klasszikus hormon, és termelése nem kizárólag a syncytiotrophoblasthoz kötött.

A placentaris növekedési faktor (PlGF) a VEGF-család tagja. Részt vesz a placentaris érfejlődés és érműködés szabályozásában. A PAPP-A és a PlGF anyai vérben mért koncentrációja klinikai szűrő- és kockázatbecslő eljárásokban is felhasználható, de egyik érték sem tekinthető önmagában diagnózisnak.

6.5.1.4 A decidua

A decidua (magyarul hullóhártya) a várandósság során fennmaradó és tovább differenciálódó, decidualizált endometrium. Emberben a decidualis átalakulás már a menstruációs ciklus secretiós szakaszában megkezdődik; be-



6.20. ábra: A decidua területei és átalakulása a várandósság során. ***A:*** *A várandósságban átalakult endometrium három területre különül. A decidua basalis a beágyazódott csíra alatt helyezkedik el, és a placenta anyai részének kialakításában vesz részt. A decidua capsularis a petezsákot a méhüreg felől borítja, míg a decidua parietalis (vera) a méhüreg többi részét béleli.* ***B:*** *A petezsák növekedésével a decidua capsularis elvékonyodik, majd a negyedik hónap táján hozzáfekszik a decidua parietalishoz és összeolvad vele; ezáltal a korábbi méhüreg fokozatosan megszűnik. Az amnionüreg eközben tovább tágul, és a fejlődő magzatot veszi körül. A metszetek sematikusak; az időjelölés szülészeti várandóssági korra vonatkozik.*

ágyazódás esetén tovább folytatódik. A progeszteron hatására az endometrium stromasejtjei nagy, tápanyagokban gazdag decidualis sejtekké alakulnak, miközben a szövet érhálózata és immunológiai környezete is módosul.

A decidua részt vesz a korai csíra táplálásában, a trophoblast inváziójának szabályozásában és az anya–magzat határfelület immunológiai működésében. Elnevezése arra utal, hogy jelentős része a szülés során a placentával és a magzatburkokkal együtt leválik, illetve a gyermekágyban lelökődik. A visszamaradó mélyebb endometrialis rétegekből a méhnyálkahártya regenerálódik.

6.5.1.4.1 A decidua területei

A beágyazódás helyéhez viszonyítva három terület különíthető el.

A **decidua basalis** a beágyazódott csíra, később a placenta és a myometrium között helyezkedik el. A placenta anyai összetevőjét adja; a placenta magzati része a chorion frondosumból fejlődik.

A **decidua capsularis** a beágyazódott petezsák méhüreg felé domborodó felszínét borítja. A petezsák növekedésével megnyúlik és elvékonyodik.

A **decidua parietalis**, más néven **decidua vera**, a méhüreg többi részét bélelő decidua, amely kezdetben nem érintkezik közvetlenül a petezsákkal.

A petezsák növekedése során a decidua capsularis megközelíti, majd körülbelül a negyedik hónap táján összefekszik a decidua parietalisszal. A közöttük korábban fennálló méhüreg fokozatosan elzáródik, a capsularis pedig később nagyrészt elvékonyodik és visszafejlődik. Ez nem az amnionüreg megszűnését jelenti: a magzat továbbra is az amnionüregben, magzatvízzel körülvéve fejlődik.

Klinikai vonatkozás – placenta-rendellenességek:

Placenta praevia és alacsonyan fekvő placenta

Placenta praevia esetén a placenta részben vagy teljesen fedi a belső méhszájat. Ettől elkülönítendő az alacsonyan fekvő placenta, amelynek alsó széle nem fedi a belső méhszájat, de attól 20 mm-nél kisebb távolságra helyezkedik el. A placenta praevia jellegzetes tünete a várandósság második felében, különösen a harmadik trimeszterben jelentkező, gyakran fájdalmatlan hüvelyi vérzés. Ugyanakkor tünetmentesen is felismerhető ultrahangvizsgálattal. A szülés idejére fennmaradó, belső méhszájat fedő placenta praevia császármetszést tesz szükségessé. Az alacsonyan fekvő placenta esetén a szülés módját a pontos elhelyezkedés, a vérzéses előzmények és az egyéb szülészeti körülmények alapján határozzák meg.

Placenta accreta spectrum

A placenta accreta spectrum (PAS) a placenta rendellenesen erős tapadásával és változó mélységű szöveti terjedésével járó kórképek összefoglaló neve. Hátterében gyakran a decidualis réteg elégtelen kialakulása és az endometrium–myometrium határ sérülése áll, például korábbi császármetszés hegének területén. Emiatt a normális leválási sík nem alakul ki megfelelően.

A klasszikus anatómiai felosztás szerint:

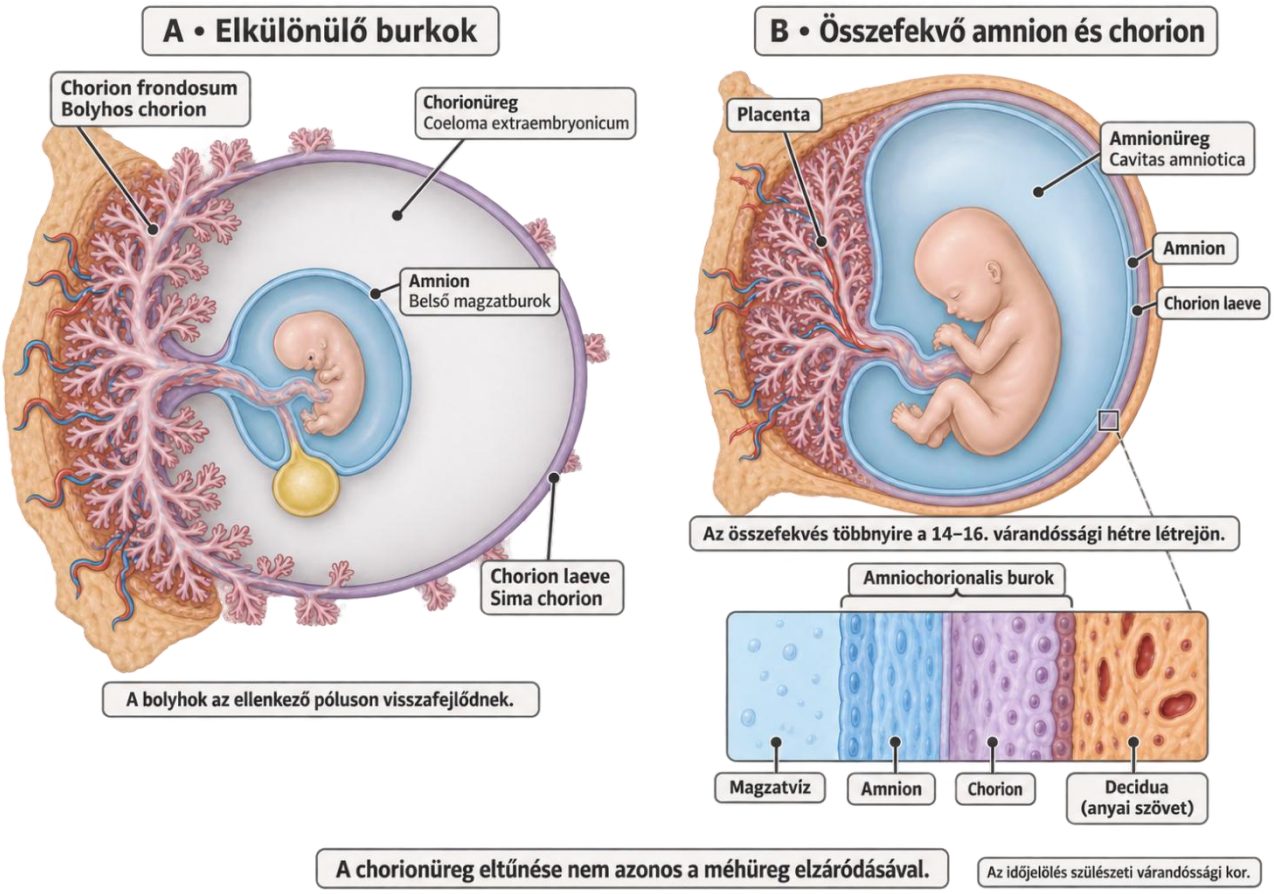
- *Placenta accreta: a chorionbolyhok közvetlenül a myometrium felszínéhez tapadnak, de nem hatolnak az izomállományba.*
- *Placenta increta: a chorionbolyhok a myometrium állományába terjednek.*
- *Placenta percreta: a bolyhos placentaris szövet áthatol a méhfal teljes vastagságán, eléri vagy áttöri a serosát, és szomszédos szerveket, például a húgyhólyagot is érintheti.*

A PAS kockázatát növeli a korábbi császármetszés és más méhműtét; különösen jelentős a kockázat, ha placenta praevia is fennáll. A kórképcsoport súlyos szülés körüli vérzéssel járhat, ezért felismerése előzetes, multidiszciplináris ellátástervezést igényel.

Preeklampsia és az sFlt-1/PlGF arány

Az sFlt-1 a VEGF-receptor-1 oldható formája, amely megköti a VEGF-et és a PlGF-et, ezáltal csökkentve azok hozzáférhetőségét. Preeklampsiában gyakran emelkedik az sFlt-1 szintje és csökken a PlGF koncentrációja, így az sFlt-1/PlGF arány megnő. Ez angiogén–antiangiogén egyensúlyzavart jelez, amely összefügghet a placenta működészavarával és az anyai endothelkárosodással.

Az arány nem az intervillosus véráramlás közvetlen mérőszáma. Meghatározása preeklampsia gyanúja esetén, a vérnyomás, a tünetek, a laboratóriumi eredmények és a magzati állapot értékelésével együtt segítheti a diagnosztikus és rövid távú kockázatbecslést. Egyes validált vizsgálatok különösen a betegség rövid távú kizárásában hasznosak. Az értékelés a vizsgálati módszertől és a várandóssági kortól függ; az eredmény önmagában nem diagnózis, és nem határozza meg a szülés időzítését.



6.21. ábra: A chorion területi elkülönülése és az amniochorialis burok kialakulása. ***A:*** *A placenta felőli oldalon a chorionbolyhok fennmaradnak és elágazódnak: a chorion frondosum a placenta magzati részét alkotja. Az ellenkező oldalon a bolyhok visszafejlődésével kialakul a sima chorion (chorion laeve). Az amniont és a choriont kezdetben a chorionüreg (coeloma extraembryonicum) választja el.* ***B:*** *Az amnionüreg tágulásával az amnion hozzáfekszik a chorion belső felszínéhez, és a chorionüreg rendszerint a 14–16. várandóssági hétre eltűnik. Az összefekvő burkok amniochorialis membránt alkotnak, amelyhez kívülről az anyai eredetű decidua kapcsolódik. A chorionüreg megszűnése és a korábbi méhüreg elzáródása két különböző folyamat. Az ábra sematikus; az időjelölés szülészeti várandóssági korra vonatkozik.*

6.5.2 Chorion

A chorion a legkülső magzati eredetű burok. A trophoblastból és az extraembryonális mesoderma somaticus lemezéből épül fel. Korai fejlődési állapotban a trophoblast cytotrophoblastból és syncytiotrophoblastból áll; e rétegek szerkezete és aránya a chorion különböző területein később eltérően alakul.

6.5.2.1 A chorion frondosum és a chorion laeve

A chorion felszínén kezdetben kiterjedten jelennek meg bolyhok. Az embryonális póluson, a decidua basalis felé néző területen a bolyhok tovább növekednek és elágazódnak. Ez a bolyhos chorion, a chorion frondosum, amely a placenta magzati részét alkotja.

Az ellenkező póluson, a decidua capsularis felé néző oldalon a bolyhok az első trimeszter folyamán fokozatosan visszafejlődnek, és kialakul a sima chorion, a chorion laeve. A decidua capsularis későbbi elvékonyodásával és visszafejlődésével a chorion laeve a decidua parietalisszal kerül kapcsolatba.

6.5.2.2 Az amnion és a chorion kapcsolata

A korai fejlődés során az amniont és a choriont az extraembryonális coeloma, más néven chorionüreg választja el. Az amnionüreg növekedésével az amnion közeledik a chorion belső felszínéhez, majd rendszerint a 14–16. várandóssági hétre összefekszik vele. A chorionüreg eközben fokozatosan eltűnik.

Ez a folyamat nem azonos a decidua capsularis és a decidua parietalis összefekvésével, amely a petezsákon kívüli, korábbi méhüreg elzáródásához vezet.

Az összefekvő amnion és chorion alkotja az amniochorionalis burkot. Belső, magzatvízzel érintkező összetevője az amnion, külső összetevője a chorion laeve; kívülről anyai eredetű decidua kapcsolódik hozzá. A két magzatburok

megtartja szövettani sajátosságait, ezért a „kétrétegű burok" kifejezés két burkot, nem pedig mindössze két sejtréteget jelöl.

A magzatburkok mechanikai védelmet nyújtanak, hozzájárulnak a magzatvízzel telt tér fenntartásához, és részt vesznek az anya–magzat határfelület védekező, anyagcsere- és jelátviteli folyamataiban.

Az amnion kötőszövetes állománya különösen fontos a burok szakítószilárdságának biztosításában.

6.5.2.3 A magzatburkok a szülés során

Vajúdáskor az ép magzatburkok az elölfekvő magzati rész előtt, a táguló méhszájba boltosulhatnak. Az itt elhelyezkedő magzatvíz az elővíz, amely az elölfekvő rész mögötti magzatvíztől részlegesen elkülönülhet.

A burokrepedés következtében magzatvíz távozik a hüvelyen keresztül. A repedés bekövetkezhet spontán a vajúdás során, már a vajúdás megindulása előtt, vagy indokolt esetben mesterséges burokrepesztés során. Az elővíz elfolyása tehát a burokrepedés következménye, nem annak kiváltó eseménye.

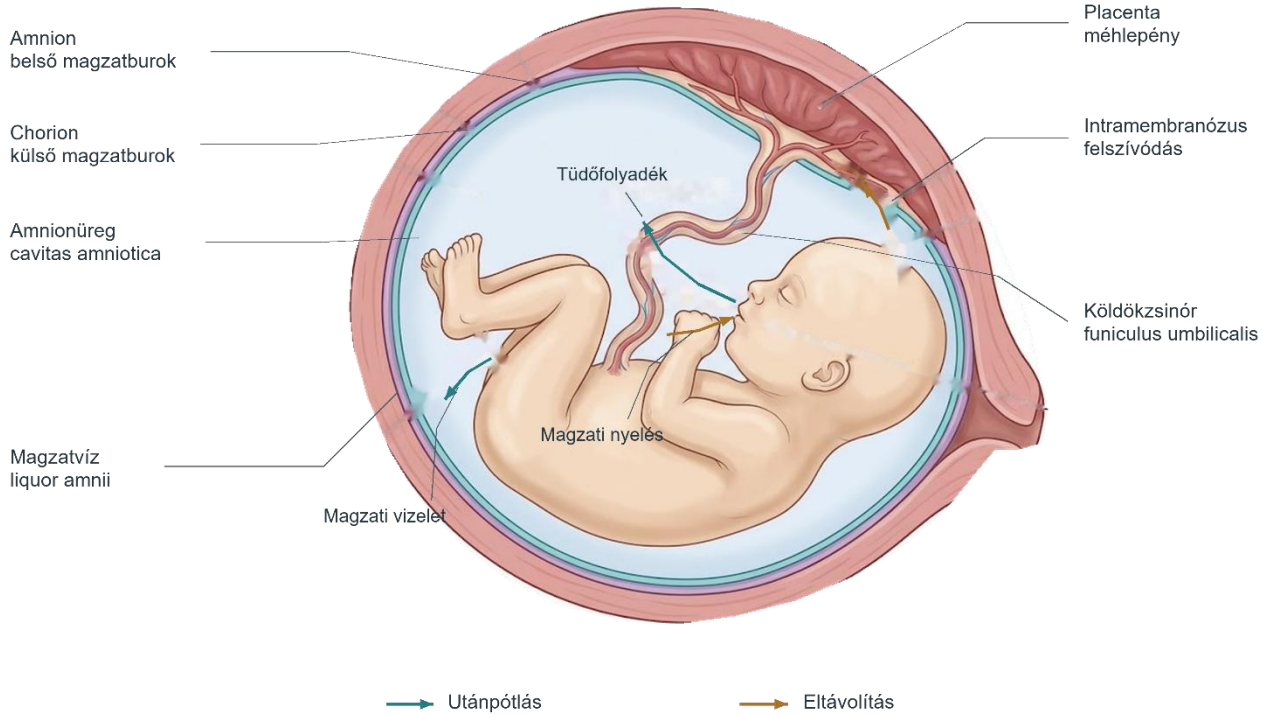
6.5.3 Amnion

Az amnion a legbelső magzatburok, amely a magzatvízzel telt amnionüreget (cavitas amniotica) határolja. Az amnionüreg a megtermékenyítést követő második hét elején, körülbelül a 8. napon jelenik meg az epiblastban kialakuló résként; ezt a kialakulási módot résamnion-képződésnek nevezzük. Az epiblastból származó amnioblastok az üreg tetejét bélelik, míg kezdetben az epiblast alkotja az üreg alját. Az amnion később egyrétegű hámból, bazális membránból és extraembryonalis mesodermalis eredetű kötőszövetből épül fel; saját vérereket nem tartalmaz.

Az amnionüreg növekedésével az amnion fokozatosan a chorion belső felszínéhez simul, és az extraembryonalis coeloma, vagyis a chorionüreg megszűnik. Az amnion és a chorion összefekvése rendszerint a 14–16. várandóssági hétre következik be. A két burok ezt követően szorosan kapcsolódik egymáshoz, de szövettanilag elkülöníthető marad.

6.5.3.1 A magzatvíz szerepe és körforgalma

A magzatvíz (liquor amnii) mérsékli a külső mechanikai hatásokat és a köldökzsinór összenyomódását, lehetővé teszi a magzat szabad mozgását és szimmetrikus növekedé-



6.22. ábra: A magzatvíz fő áramlási útjai a várandósság második felében. A magzatvíz utánpótlását elsősorban a magzati vizelet, valamint a magzati tüdőből az amnionüregbe jutó folyadék biztosítja. Eltávolításának fő útjai a magzati nyelés és az intramembranózus felszívódás, amelynek során a folyadék az amnionon keresztül a placenta magzati felszínének ereibe jut. A lenyelt magzatvíz a magzati emésztőrendszerből szívódik fel. A magzatvíz mennyiségét a beáramlási és eltávolítási folyamatok dinamikus egyensúlya szabályozza. A türkiz nyilak az utánpótlás, az aranyszínű nyilak az eltávolítás fő irányait jelölik; az ábra sematikus.

sét, valamint hozzájárul a megfelelő hőmérséklet fenntartásához. Megfelelő mennyisége a tüdő és a mozgásszervek zavartalan fejlődéséhez is szükséges.

A magzatvíz folyamatosan megújul; keletkezésének és eltávolításának útjai a fejlődés során változnak. Korán az anyai eredetű folyadékáramlás és a még el nem szarusodott magzati bőrön keresztüli víz- és oldottanyag-csere is jelentős. A várandósság második felében a magzatvíz utánpótlását elsősorban a magzati vizelet, valamint a légutakon át az amnionüregbe jutó tüdőfolyadék biztosítja.

A folyadék eltávolításának két fő útja a magzati nyelés, amelyet a bélrendszerből történő felszívódás követ, illetve az intramembranózus felszívódás: a folyadék az amnionon keresztül az alatta fekvő magzati erekbe, különösen a placenta magzati felszínének érhálózatába jut. Az amnionhám részt vesz a folyadék- és oldottanyag-transzport szabályozásában. A magzat tehát magzatvizet nyel, amelynek egyik fő összetevője ebben az időszakban a magzati vizelet.

A magzatvíz mennyisége a várandóssági korral változik, és jelentős egyéni eltérést mutat. A harmadik trimeszterben nagyságrendileg 800–1000 ml lehet, majd a terminus közeledtével általában csökken. A különböző összetevők eltérő ütemben cserélődnek, ezért a teljes magzatvízre vonatkozó, egységes „3 órás kicserélődési felezési idő” nem írja le megfelelően ezt a dinamikus rendszert.

6.5.3.2 A magzatvíz mennyiségének eltérései

A klinikai gyakorlatban a magzatvíz mennyiségét ultrahanggal becsülik. Egyes várandósságban a legmélyebb, köldökzsinórtól és magzati részektől mentes folyadékzseb függőleges mérete (DVP) vagy a négy méhnegyedben mért függőleges folyadékzsebek összegéből számított magzatvízindex (AFI) használható.

Oligohydramnion: a DVP <2 cm; alternatív kritérium az AFI ≤5 cm. Hátterében burokrepedés, kétoldali veseagenesis, súlyos vesefejlődési rendellenesség vagy húgyúti elzáródás állhat. Uteroplacentaris elégtelenséghez és magzati növekedési restrikcióhoz (FGR) is társulhat, mert a csökkent magzati veseperfúzió mérsékli a vizelettermelést. A korán kialakuló, tartósan súlyos folyadékhiány tüdőhypoplasiához és végtagi contracturákhoz vezethet.

Polyhydramnion: a DVP ≥8 cm vagy az AFI ≥24 cm. Okozhatja a magzati nyelés zavara, például oesophagus-atresia, duodenum-atresia vagy egyes neuromuscularis betegségek. Anyai diabetes esetén a magzati hyperglykaemia fokozott ozmotikus diuresissel növelheti a magzatvíz mennyiségét. Számos esetben az ok nem azonosítható; ez az idiopathiás polyhydramnion.

6.5.3.3 A magzatvíz diagnosztikai jelentősége

A magzatvíz magzati eredetű sejteket és diagnosztikailag értékelhető anyagokat tartalmaz. Alfa-fetoprotein- (AFP-) koncentrációja nyitott velőcsőzáródási rendellenességekben emelkedhet, de az eltérés nem specifikus: például nyitott hasfali fejlődési rendellenességek is okozhatják. A velőcsőzáródási rendellenességek prenatális felismerésében alapvető a részletes ultrahangvizsgálat. Indokolt esetben az amniocentesissel nyert magzatvíz AFP- és acetilkolinészteráz-vizsgálata kiegészítheti a diagnosztikát.

6.5.4 Szikzacskó

A szikzacskó (saccus vitellinus; vesicula umbilicalis) átmeneti extraembryonalis szerv, amelynek fontos szerepe van az embrió korai tápanyagellátásában, anyagcseréjében és vérképzésében. Emberben nem tartalmaz a tojásrakó gerincesekéhez hasonló szikanyag-raktárt.

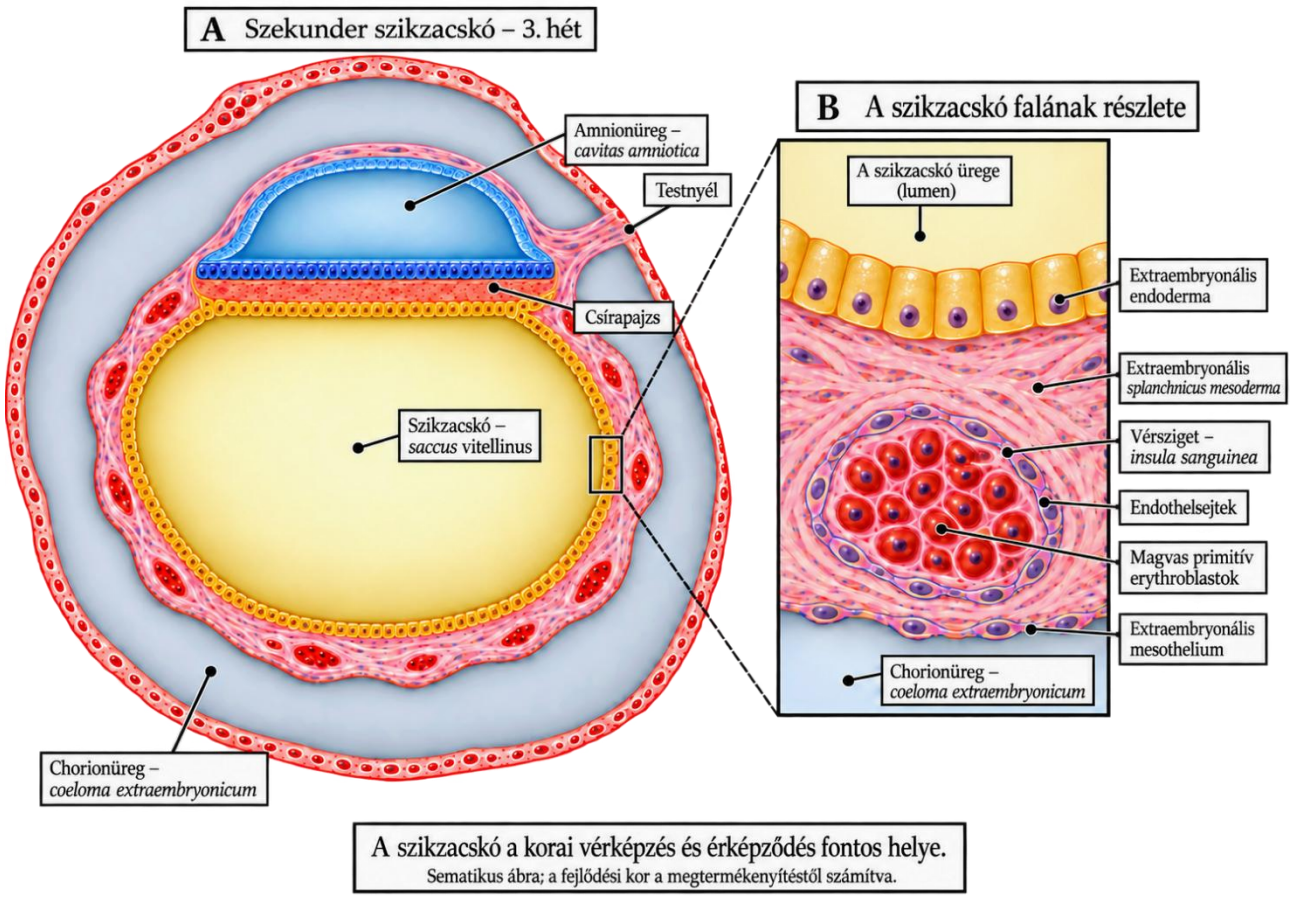
6.5.4.1 Kialakulása és szerkezete

A megtermékenyítést követő második héten a hypoblastból származó sejtek létrehozzák az exocoelomalis, más néven Heuser-membránt, amely a hypoblasttal együtt a primer szikzacskó üregét határolja. A második hét végén, az extraembryonalis coeloma kialakulásával párhuzamosan, a hypoblastból származó sejtek újabb terjedése és a primer szikzacskó átrendeződése révén kisebb szekunder szikzacskó alakul ki. A primer szikzacskó lefűződő részei átmeneti exocoelomalis cystákként maradhatnak vissza a chorionüregben.

A szikzacskó falának belső felszínét extraembryonalis endoderma, külső részét extraembryonalis splanchnicus mesoderma alkotja. Utóbbiban fejlődnek ki a vérszigetek és az érhálózat. A szikzacskó az amnionüregen kívül, a chorionüregben helyezkedik el.

6.5.4.2 Korai funkciói

A harmadik héten a szikzacskó falának mesodermájában megjelenő vérszigetekben megindul a korai vérképzés és érképződés. A kialakuló vérsejtek között magvas primitív erythroblastok találhatók; a fejlődő ereket endothelsejtek határolják. A szikzacskó így a primitív erythropoiesis és az extraembryonalis vasculogenesis egyik legkorábbi helye.



*6.23. ábra: A szekunder szikzacskó és a korai vérképzés. **A**: A harmadik fejlődési héten a szikzacskó (saccus vitellinus) a csírapajzs ventralis oldalához kapcsolódik; külső felszíne a chorionüreg felé néz. **B**: Falát belül extraembryonális endoderma béleli, amelyhez kívülről extraembryonális splanchnicus mesoderma társul. Ebben jelennek meg a vérszigetek: belsejükben primitív vérsejtek, köztük magvas erythroblastok, szélükön pedig endothelsejtek különülnek el. A kialakuló érkezdemények összekapcsolódásával létrejön a szikzacskó korai érhálózata. A szikzacskó így a kezdeti vérképzés és érképződés fontos helye. Az ábra sematikus; a fejlődési kor a megtermékenyítéstől számítandó.*

Későbbi vérképző hullámai további vérsejtvonalak kialakulásához is hozzájárulnak.

A szikzacskó erei a szikartériákon és szikvénákon keresztül kapcsolatba kerülnek az embrió keringésével, létrehozva a szikérkeringést (circulatio vitellina). A szikzacskó emellett tápanyagok felvételében és feldolgozásában, valamint fehérjék — köztük alfa-fetoprotein — szintézisében is részt vesz.

Az ősivarsejtek (primordialis csírasejtek) a klasszikus fejlődéstani leírás szerint epiblast-eredetű sejtek; a szikzacskó allantoishoz közeli falában átmenetileg tartózkodnak. Innen a negyedik–hatodik fejlődési hét során az utóbélhez kapcsolódó útvonalon, majd annak dorsalis mesteriumán keresztül vándorolnak a gonadtelepekhez. A szikzacskó fala tehát átmeneti tartózkodási helyük, nem az ivarsejtvonal keletkezésének helye.

6.5.4.3 Kapcsolata a bélcsővel és későbbi sorsa

Az embrió negyedik heti lefűződése során kialakul a bélcső, és a középbél, valamint a szikzacskó közötti kezdetben tág összeköttetés fokozatosan beszűkül. Ezt követően a kapcsolatot a szikvezeték (ductus vitellinus; ductus omphaloentericus) tartja fenn, amely a fejlődő köldökgyűrűn keresztül halad.

A szikvezeték rendszerint a korai fejlődés folyamán, megközelítőleg a hetedik hét táján elzáródik és visszafejlődik. A szikzacskó ezt követően fokozatosan involválódik; maradványa esetenként az amnion és a chorion között felismerhető. Nem tekinthető a későbbi köldökzsinór állandó alkotórészének. Extraembryonalis érhálózatának visszafejlődése nem jelenti valamennyi szikéreredetű ér eltűnését: az intraembryonalis szakaszok átalakulva a bélrendszer és a máj érhálózatának kialakításában vesznek részt.

Klinikai vonatkozás: a szikvezeték tökéletlen visszafejlődésének legismertebb következménye a Meckel-diverticulum. Ritkábban köldök–bél sipoly, cysta vagy rostos köteg maradhat vissza.

6.5.5 Allantois

Az allantois a magzatburkokhoz kapcsolódó, endodermalis eredetű embrionális képlet. Tojásrakó amniotákban a nitrogéntartalmú bomlástermékek tárolásában, valamint a chorionnal együtt a gázcserében is szerepet játszik. Emberben nem fejlődik nagyméretű tárolózsákká, hanem csökevényes, csőszerű képlet marad.

A megtermékenyítést követő 16. nap körül jelenik meg a szikzacskó caudalis falának kis kitüremkedéseként, és a hasnyél mesenchymájába nyúlik. Az embrió lefűződésével az utóbél–cloaca régióhoz kerül kapcsolatba. Környezetének extraembryonalis mesodermájában fejlődik a köldökérhálózat; a köldökerek tehát az allantois mellett, nem annak üregében haladnak.

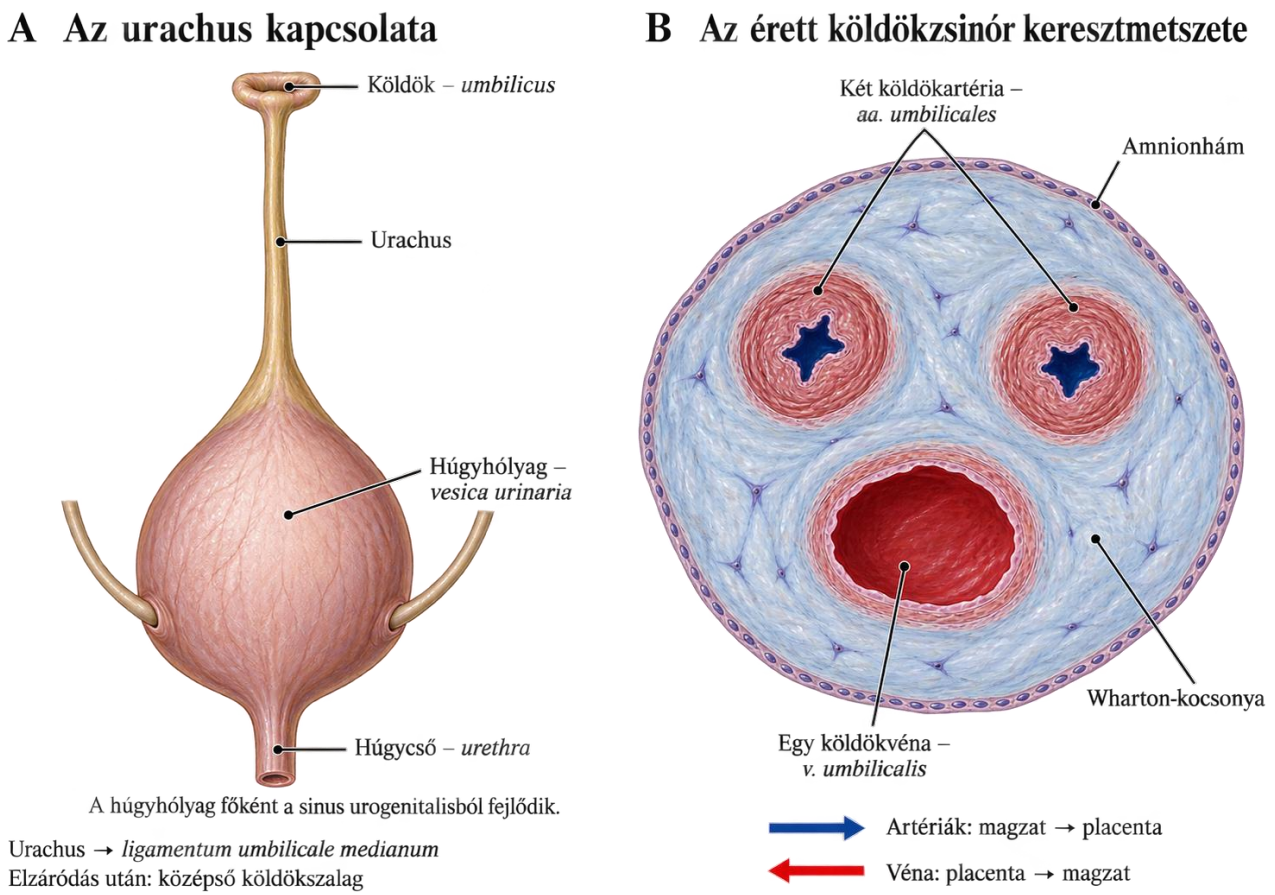
A húgyhólyag túlnyomórészt a sinus urogenitalis felső, vesicalis részéből fejlődik. Hámja endodermalis eredetű, míg kötőszövetes és simaizmos falának kialakításában a környező mesenchyma vesz részt. Nem helyes a húgyhólyagot egyszerűen az allantois kiszélesedett részének tekinteni.

A fejlődő hólyag csúcsa kezdetben folytonos az allantoishoz kapcsolódó, köldök felé húzódó csatornával. Ennek intraembryonalis szakasza az urachus, amely a hasfal belső oldalán, a hashártya előtt halad. Üregének elzáródása és rostos átalakulása után a középső köldökszalag (ligamentum umbilicale medianum) marad vissza. Az ezt borító hashártya emelkedése a középső köldökredő (plica umbilicalis mediana). Ezek nem tévesztendők össze a páros medialis köldökszalagokkal, amelyek az elzáródott köldökartériák maradványai.

Klinikai vonatkozás: *teljesen nyitva maradó urachus esetén összeköttetés állhat fenn a húgyhólyag és a köldök között, ezért a köldöknél vizelet ürülhet. Részleges fennmaradás urachuscystát, köldök felé nyitott sinust vagy hólyag felé nyitott diverticulumot eredményezhet.*

6.5.6 Köldökzsinór

A köldökzsinór (funiculus umbilicalis) a magzatot a placentával összekötő képlet. Kialakulásakor az embrió lefű-



6.24. ábra: Az urachus és a köldökzsinór szerkezete. ***A:*** *A húgyhólyag csúcsát a köldökkel összekötő urachus az allantois intraembryonális szakaszának maradványa. Üregének elzáródását követően rostos köteggé, középső köldökszalaggá (ligamentum umbilicale medianum) alakul.* ***B:*** *Az érett köldökzsinór keresztmetszetében két vastagabb falú köldökartéria (arteriae umbilicales) és egy tágabb lumenű köldökvéna (vena umbilicalis) látható. Az artériák a magzattól a placenta felé szállítják az oxigénben szegényebb vért, a véna pedig a placentából a magzat felé vezeti az oxigéndúsabb vért. Az ereket mechanikai védelmet biztosító Wharton-kocsonya veszi körül; a köldökzsinór felszínét amnionhám borítja.*

ződése és az amnion tágulása következtében a hasnyél, valamint a szikzacskóhoz vezető nyél a köldökgyűrű térségében egymás mellé kerül, és közös amnionborítást kap.

A korai köldökzsinórban a köldökerek mellett az allantois, a szikvezeték (ductus vitellinus; ductus omphaloentericus) és a szikerek is megtalálhatók. A fejlődés során az átmeneti képletek nagyrészt visszafejlődnek. Az allantois és a szikvezeték ezért nem szerepeltethető az érett köldökzsinór állandóan nyitott csatornájaként, bár mikroszkópos maradványaik előfordulhatnak.

Az érett köldökzsinór rendszerint körülbelül 50–60 cm hosszú és 1–2 cm átmérőjű, jelentős egyéni eltérésekkel. Felszínét amnionhám borítja, állományát pedig a Wharton-kocsonya, egy vízben és glükózaminoglikánokban gazdag, nyákos kötőszövet alkotja. Ez rugalmasan megtámasztja az ereket, és mérsékli az összenyomódásuk veszélyét.

A köldökzsinór normálisan három eret tartalmaz:

Két köldökartéria (arteriae umbilicales): viszonylag oxigénszegény vért szállítanak a magzatból a placentába.

Egy köldökvéna (vena umbilicalis): oxigénben és tápanyagokban gazdagabb vért szállít a placentából a magzatba. A fejlődés során ez a bal köldökvénából marad fenn.

Az artériák fala a lumenükhöz viszonyítva vastagabb, a véna lumenje általában tágabb. Az „artéria" és „véna" elnevezés a szívhez viszonyított áramlási irányt jelöli, nem a vér oxigéntartalmát. A köldökzsinór jellegzetes spirális csavarodása a Wharton-kocsonyával együtt hozzájárul az erek mechanikai védelméhez; a kifejezetten rendellenes csavarodás azonban keringési zavarral társulhat.

Klinikai vonatkozások: *valódi köldökzsinórcsomó a szülések megközelítőleg 1%-ában fordul elő. A laza csomó nem feltétlenül okoz zavart, de megszorulva csökkentheti a köldökerek véráramlását.*

Egyetlen köldökartéria (single umbilical artery, SUA) esetén a köldökzsinór egy artériát és egy vénát tartalmaz. Ez lehet izolált eltérés, de társulhat más fejlődési rendellenességekkel, különösen szív- és húgyúti eltérésekkel; ezért részletes magzati anatómiai ultrahangvizsgálat indokolt. Az izolált esetek prognózisa általában kedvező, ugyanakkor a magzati növekedés követése is fontos.

6.6 Az ikrek magzatburkai

Az ikervárandósságok jellemzésében három fogalmat kell elkülöníteni. A zigozitás azt jelzi, hogy az ikrek egy vagy két zigótából származnak. A chorionicitás a chorionok, az amnionicitás az amnionzsákok számát írja le. A várandósság kockázatának megítélésében és a szülészeti követés megtervezésében különösen fontos a chorionicitás és az amnionicitás.

6.6.1 Kétpetéjű, dizigóta ikrek

A dizigóta ikrek két petesejt két külön spermium általi megtermékenyítéséből fejlődnek. Genetikai rokonságuk a szokásos testvérpárokéhoz hasonló; nemük lehet azonos vagy különböző.

Burokviszonyaik rendszerint dichoriális–diamniotikusak (DCDA): mindkét embriónak saját chorionja és amnionja fejlődik. Placentáik különállóak lehetnek, de egymáshoz közeli implantáció esetén összenőhetnek, és egyetlen placentatömegnek látszhatnak. Ez nem teszi a várandósságot monochoriálissá. Rendkívül ritka monochoriális dizigóta eseteket is leírtak.

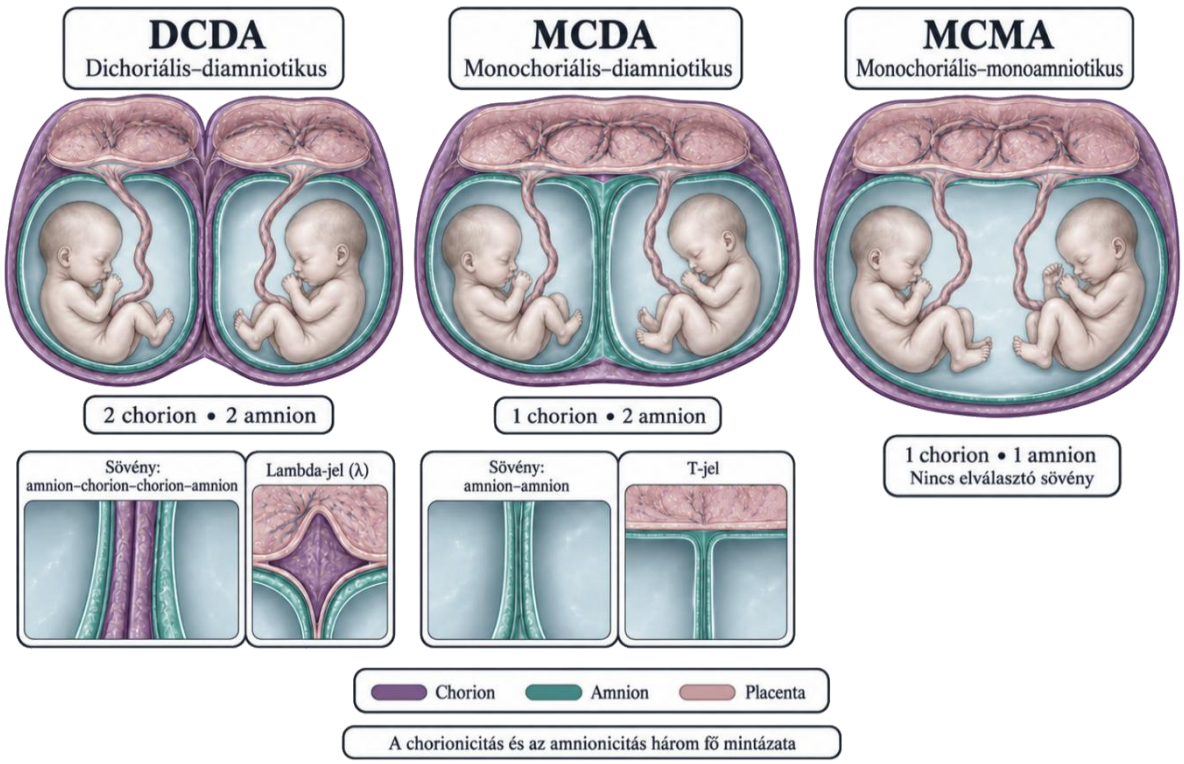
A dizigóta ikerképződés gyakoriságát többek között az anyai életkor, a korábbi szülések száma, az örökletes többes ovulációs hajlam, valamint az ovulációindukció és egyes asszisztált reprodukciós eljárások befolyásolják.

6.6.2 Egypetéjű, monozigóta ikrek

A monozigóta ikrek egyetlen zigótából fejlődnek. Genetikai állományuk nagymértékben azonos, de a fejlődés során kialakuló genetikai és epigenetikai eltérések miatt tulajdonságaik nem szükségszerűen egyeznek meg.

Burokviszonyaikat a klasszikus fejlődéstani modell a kettőződés időzítésével magyarázza:

A KETTŐZŐDÉS FELTÉTELEZETT IDEJE*	BUROKVISZONY	ANATÓMIAI JELLEGZETESSÉG
Körülbelül 1–3. nap	DCDA	Két chorion, két amnion; különálló vagy összenőtt placenták
Körülbelül 4–8. nap	MCDA	Egy chorion, két amnion; közös placenta
Körülbelül 8–13. nap	MCMA	Egy chorion, egy amnion; közös placenta és közös amnionüreg



*6.25. ábra: Az ikrek magzatburkainak három fő elrendeződése. **DCDA**: Dichoriális–diamniotikus ikrek esetén mindkét magzatot saját chorion és amnion veszi körül. A placenták különállók vagy összefekvők lehetnek; az elválasztó sövény négy rétegből áll: amnion–chorion–chorion–amnion. A sövény placentáris tapadásánál chorionszövetből álló ék képezheti az ultrahangos lambda-jelet. **MCDA**: Monochoriális–diamniotikus ikrek közös chorionon belül, két külön amnionüregben fejlődnek. A két amnionrétegből álló vékony sövény a placentához T alakban csatlakozik. **MCMA**: Monochoriális–monoamniotikus ikrek közös chorionnal és közös amnionüreggel rendelkeznek, közöttük nincs elválasztó sövény. Az ábra a chorionicitást és az amnionicitást szemlélteti; a burokviszonyok önmagukban nem minden esetben határozzák meg a zigótaszámot.*

A napok a megtermékenyítéstől számítandók. Az időablakok közelítő, hagyományos oktatási kategóriák; az ikerképződés pontos mechanizmusát és időzítését nem minden esetben igazolják közvetlen megfigyelések.

A monozigóta ikrek leggyakoribb burokviszonya az MCDA, amely hozzávetőleg kétharmadukat érinti. A DCDA forma ritkább, az MCMA pedig csak kis hányadot képvisel.

Az összenőtt ikrek esetében két testtengely fejlődik ki, részben közös szövetekkel vagy szervekkel. Kialakulásukat a klasszikus modell késői, tökéletlen szétválással magyarázza, de nem helyes bizonyított mechanizmusként kizárólag a primitív csík elégtelen kettőződésének tulajdonítani. Az elnevezés az összeköttetés helyét követi: például thoracopagus mellkasi, craniopagus koponyatájéki összeköttetést jelöl.

6.6.3 A burokviszonyok szülészeti jelentősége

DCDA ikrekben az elválasztó sövény alapvetően négy rétegből áll: amnion–chorion–chorion–amnion. A két magzatnak elkülönült placentáris keringése van. A DCDA burokviszony önmagában nem dönti el, hogy az ikrek egy- vagy kétpetéjűek.

MCDA ikrekben az elválasztó sövényt két egymáshoz simuló amnionréteg alkotja. A közös placentában a két magzat keringése között érösszeköttetések alakulhatnak ki. Ezeken keresztül kiegyensúlyozatlan nettó véráramlás jöhet létre, amely iker–iker transzfúziós szindrómához (TTTS) vezethet. A donor magzatban csökkenhet a vizelettermelés és oligohydramnion, a recipiensben fokozott vizelettermelés és polyhydramnion alakulhat ki. A szelektív magzati növekedési restrikció (sFGR) ettől elkülönítendő szövődmény; kialakulásában az egyenlőtlen placentaterület-megoszlás is fontos.

MCMA ikrekben nincs elválasztó amnionsövény. A monochorialitással összefüggő kockázatok mellett különösen jelentős a köldökzsinórok összefonódásának és kompressziójának veszélye. Gondozásuk speciális tapasztalattal rendelkező centrumban indokolt.

6.6.4 A chorionicitás ultrahangos meghatározása

A chorionicitást és az amnionicitást az első trimeszterben kell meghatározni és dokumentálni, lehetőleg legkésőbb a 13+6. várandóssági hétig.

DCDA esetén az elválasztó sövény placentáris tapadásánál megjelenő chorionék a lambda-jelet (twin-peak jel) adja. MCDA esetén a vékony, kétrétegű amnionsövény chorionék nélkül csatlakozik a placentához: ez a T-jel. Az értékeléshez a sövény teljes lefutását, vastagságát és a placentatömegek számát együttesen kell figyelembe venni. A lambda-jel hiánya vagy egyetlen placentatömeg látványa önmagában nem elegendő a monochorialitás kimondásához.

Szövődménymentes monochoriális ikervárandósságban az első trimeszteri vizsgálatot követően a 16. héttől kéthetenkénti ultrahangos ellenőrzés szükséges. Ennek célja többek között a TTTS, a növekedési eltérések és más monochorialitáshoz kapcsolódó szövődmények időben történő felismerése.

6.7 Intrauterin fejlődési szakaszok és perinatális fejlődés

6.7.1 Fejlődési szakaszok

A születés előtti fejlődés csíraszakaszra, embrionális és fetális szakaszra osztható. Az alábbi időhatárok a megtermékenyítéstől számított fejlődési korra vonatkoznak. A szülészetben használt várandóssági kor az utolsó menstruáció első napjától számítandó, ezért szabályos, 28 napos ciklus esetén megközelítőleg két héttel nagyobb.

6.7.1.1 Csíraszakasz: az első két fejlődési hét

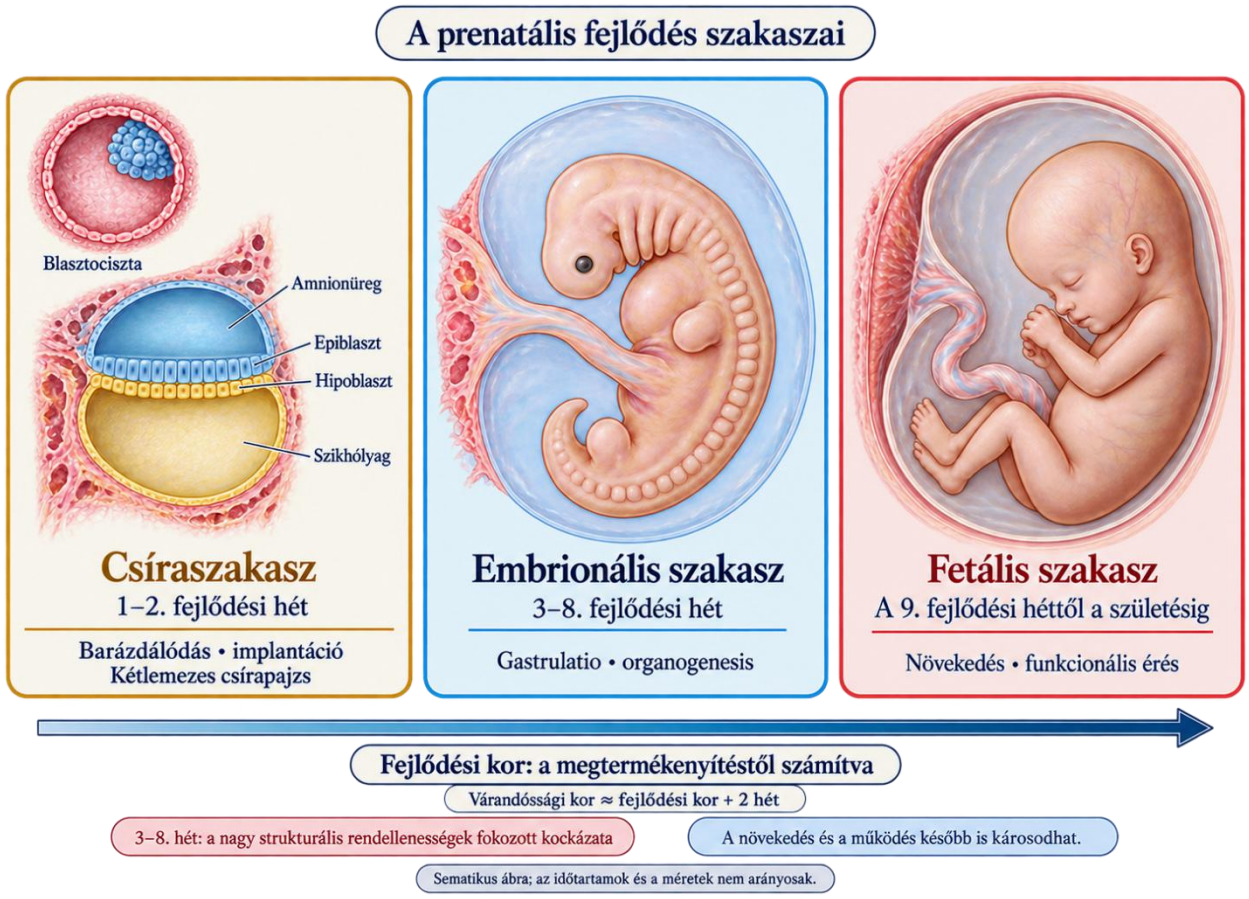
A megtermékenyítéstől a második hét végéig tartó időszakot egyes felosztások preembrionális szakasznak nevezik. Fő eseményei a barázdálódás, a morula és a blasztociszta kialakulása, az implantáció, valamint a kétlemezes csírapajzs és a korai extraembryonalis képletek létrejötte.

Az embryoblastból epiblast és hypoblast különül el, kialakul az amnionüreg és a szikzacskó. A test jellegzetes külső alakja még nem ismerhető fel, de az embrió és a magzatfüggelékek fejlődése már megkezdődött.

6.7.1.2 Embrionális szakasz: a harmadik–nyolcadik fejlődési hét

A harmadik héten a gastrulatio során kialakul a három csíralemez: az ectoderma, a mesoderma és az endoderma. Ezzel párhuzamosan megindulnak a testtengelyek és a szervtelepek kialakulásának folyamatai. A neurulatio, az ősszelvények megjelenése, a lefűződés és az organogenezis révén létrejön az alapvető testfelépítés.

A nyolcadik hét végére valamennyi fő szervrendszer telepe jelen van, de szerkezetük és működésük még távol áll az érett állapottól. Az embrió külső megjelenése egyre inkább emberi jellegű; fejtető–far távolsága (crown–rump length, CRL) megközelítőleg 30 mm.



6.26. ábra: A prenatális fejlődés szakaszai. A csíraszakasz a megtermékenyítést követő első két hetet foglalja magában: ekkor zajlik a barázdálódás, a blasztociszta kialakulása, a beágyazódás és a kétlemezes csírapajzs létrejötte. Az embrionális szakaszban, a 3–8. fejlődési héten a gastrulatio és az organogenezis során kialakulnak a fő szervtelepek és az embrió jellegzetes testformája. Ez a nagy strukturális fejlődési rendellenességek kialakulásának legérzékenyebb időszaka. A 9. fejlődési héttől a születésig tartó fetális szakaszt elsősorban a növekedés, a szöveti differenciálódás és a szervek funkcionális érése jellemzi; károsító hatások ekkor is megzavarhatják a fejlődést. A fejlődési kor a megtermékenyítéstől számítandó, a szülészeti várandóssági kor ennél megközelítőleg két héttel több. Az ábrázolt méretek és időtartamok nem arányosak.

A nagy strukturális fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázata általában az organogenezis idején, a harmadik–nyolcadik fejlődési héten a legnagyobb. Az érzékenység szervenként és károsító tényezőnként eltér; az embrionális szakasz vége nem jelenti a fejlődést károsító hatásokkal szembeni érzékenység megszűnését.

6.7.1.3 A Carnegie-stádiumok

A Carnegie-rendszer 23 morfológiai fejlődési stádiumot különít el, amelyek a megtermékenyítéstől az embrionális időszak végéig, tehát az első nyolc fejlődési hétre terjednek ki. A besorolás elsősorban meghatározott külső és belső fejlődési jellegzetességeken alapul, nem pusztán az eltelt napok számán vagy a testhosszon.

Az ősszelvényszám a korai somitás időszakban segíti a stádium meghatározását. Később például a végtagtelepek, az ujjsugarak, valamint a szem és a fül fejlődési jellegzetességei válnak fontos támpontokká. A morfológiai fejlettség és a naptári kor között természetes eltérések lehetnek.

6.7.1.4 Fetális szakasz: a kilencedik fejlődési héttől a születésig

A fetális, vagyis magzati szakasz a nyolc betöltött fejlődési hét után kezdődik. Ebben az időszakban a test növekedése, arányainak változása, a szöveti differenciáció és a szervrendszerek funkcionális érése dominál. A szervek fejlődése tovább folytatódik, és egyes érési folyamatok a születés után is tartanak.

A magzat ebben az időszakban is érzékeny a károsító hatásokra. Ezek növekedési zavart, szövetkárosodást vagy működési eltérést okozhatnak; különösen az idegrendszer fejlődése marad hosszan sérülékeny.

6.7.1.5 A testhossz becslése és a Haase-szabály

A Haase-szabály történeti, tájékoztató közelítés a fejtető–sarok hossz (crown–heel length, CHL) becslésére. Nem azonos a korai ultrahangvizsgálat során mért fejtető–far távolsággal.

A hagyományos szabály szerint, ha *m* a 28 napos szülészeti holdhónapok száma:

- az első öt holdhónapban a becsült testhossz: CHL ≈ m^2 cm;
- a hatodik–tizedik holdhónapban: CHL ≈ 5 × m cm.

Így négy holdhónaphoz körülbelül 16 cm, tíz holdhónaphoz körülbelül 50 cm társul. Ezek durva becslések, különösen a korai fejlődésben nem alkalmazhatók pontos méret- vagy kormeghatározásra.

***A klinikai gyakorlatban** a várandóssági kor megállapításának vagy megerősítésének legpontosabb ultrahangos módszere az első trimeszteri CRL-mérés. A későbbi növekedés követésére standardizált ultrahangos biometriai méréseket és referenciaértékeket alkalmaznak.*

6.7.2 Perinatális fejlődés

A perinatális időszak a WHO meghatározása szerint a 22 betöltött várandóssági héttől (22+0) a születést követő hét teljes nap elteltéig tart; az újszülöttkor első hetét, vagyis a születés utáni 0–6. napot foglalja magában.

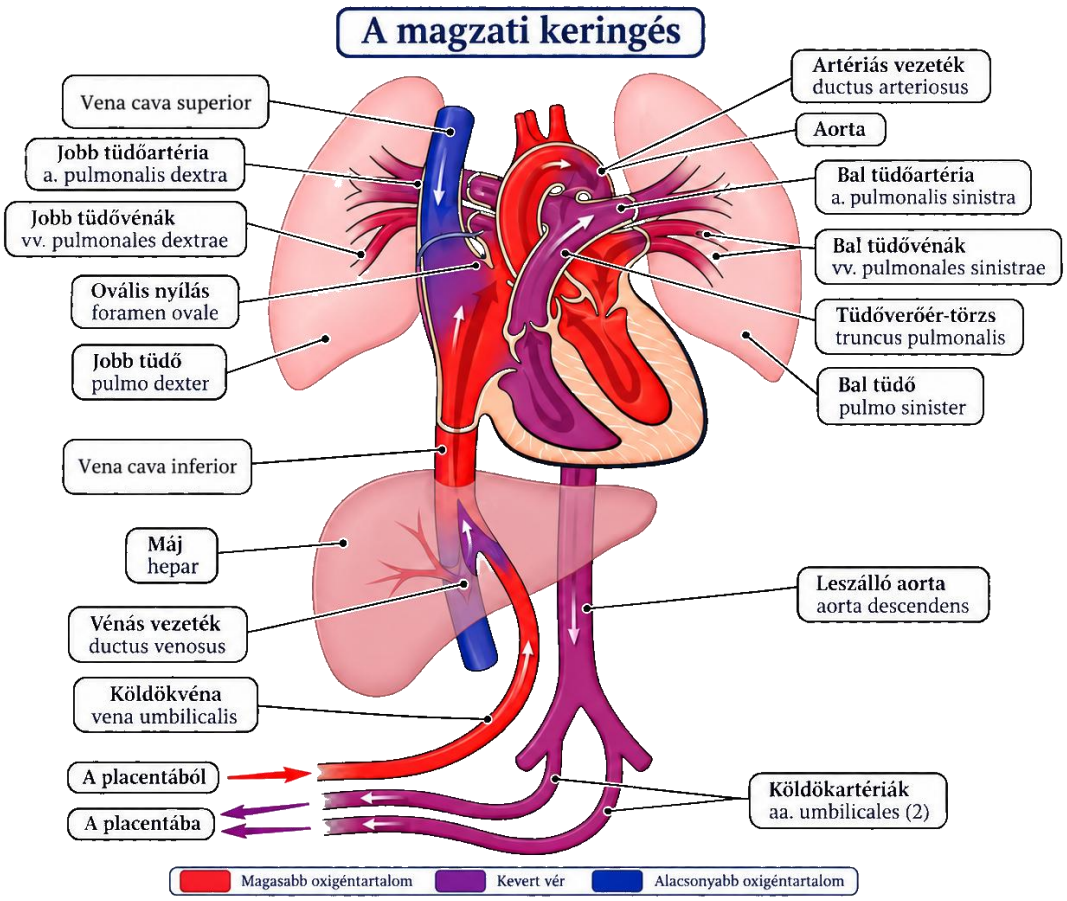
Ezen időszak kiemelkedő eseménye a méhen belüli életből a méhen kívüli életbe történő átmenet. A születés körül megindul a tüdőn keresztüli gázcsere, átrendeződik a keringés, és az újszülöttnek saját légzésével, anyagcseréjével és hőtermelésével kell alkalmazkodnia az új környezethez. A változások egy része percek alatt lezajlik, más folyamatok napokig vagy hetekig folytatódnak.

6.7.2.1 A magzati keringés és annak átalakulása

A magzat gázcseréjét a placenta biztosítja. A viszonylag oxigéndús vér az egyetlen köldökvénán (vena umbilicalis) keresztül jut a magzatba. A májhoz érve a véráram megoszlik: egy része a máj sinusoidjain halad át, más része a ductus venosuson keresztül megkerüli a máj sinusoidalis érhálózatának jelentős részét, és a vena cava inferiorba jut.

A vena cava inferiorban a különböző oxigéntartalmú véráramok találkoznak. A jobb pitvarba érkező, viszonylag oxigéndús vér jelentős része az áramlási viszonyok következtében elsősorban a foramen ovalén keresztül a bal pitvar felé irányul (a bal pitvarban ugyanis a csak minimális mértékű kisvérköri keringés miatt alacsonyabb a nyomás). Innen a bal kamrába, majd az aorta ascendensbe kerül. Ez az áramlási elrendeződés elősegíti, hogy a szív saját erei, valamint a fej és az agy viszonylag kedvező oxigénellátást kapjanak.

A vena cava superiorból érkező, kevésbé oxigenizált vér túlnyomórészt a jobb pitvarból a jobb kamrába, majd a truncus pulmonalisba jut. A magzati tüdő folyadékkal telt, és a pulmonáris érellenállás nagy. Emiatt a jobb kamrai véráramnak csak kisebb része halad át a tüdőn; nagyobb



6.27. ábra: A magzati keringés fő útvonalai és söntjei. A placentából érkező, oxigéndúsabb vér a vena umbilicalison át jut a magzatba; egy része a májon halad keresztül, más része a ductus venosuson át a vena cava inferiorba kerül. A jobb pitvarba érkező vér oxigéndúsabb hányada elsősorban a foramen ovalén keresztül a bal pitvarba, majd a bal kamrán és az aortán át többek között a szívhez és az agyhoz áramlik. A jobb kamrából a truncus pulmonalisba jutó vér nagyobb része a magas pulmonalis érellenállás miatt a ductus arteriosuson keresztül a leszálló aortába terelődik; kisebb része a tüdőt látja el. A vér a két köldökartérián keresztül tér vissza a placentába. A nyilak az áramlás irányát, a színek a vér relatív oxigéntartalmát jelzik; az ábra sematikus.

része a ductus arteriosuson keresztül az aorta descendensbe kerül. A ductus arteriosus a pulmonáris artériás rendszert az aortával, a bal arteria subclavia eredésétől distalisan köti össze.

Az aorta descendens vére az alsó testfél ellátása mellett a két arteria umbilicalison keresztül visszajut a placentába. A magzati keringés így részben párhuzamosan működik, és három jellegzetes söntje van: a ductus venosus, a foramen ovale és a ductus arteriosus.

6.7.2.1.1 A születés utáni keringési átmenet

A tüdő levegővel történő feltelődése, a tüdőfolyadék eltávolítása és az oxigénellátottság javulása következtében csökken a pulmonális érellenállás. Növekszik a tüdő véráramlása, és több vér tér vissza a tüdővénákon keresztül a bal pitvarba.

A köldökzsinór véráramlásának megszűnésével az alacsony ellenállású placentáris érterület kiesik a keringésből, ezért nő a szisztémás érellenállás. E változások együttesen alakítják át a magzati keringést az újszülött sorosan kapcsolt kis- és nagyvérkörévé. A placentáris véráramlás megszűnése a köldökzsinór ellátásának időzítésétől is függ; nem szükségszerűen esik egybe az első légvétellel.

6.7.2.1.2 A foramen ovale záródása

A fokozódó pulmonális vénás visszaáramlás miatt a bal pitvari nyomás a jobb pitvari nyomás fölé emelkedik. Ez a foramen ovale billentyűjeként működő septum primumot a septum secundumhoz nyomja, létrehozva a funkcionális záródást.

A két sövényrész későbbi összenövése nem azonnali, és nem mindenkinél teljes. A felnőttek körülbelül egynegyedében fennmarad a foramen ovale átjárhatósága (patent foramen ovale, PFO), rendszerint jelentős nyugalmi sönt nélkül. Ez nem azonos a sövényszövet hiányával járó pitvari septumdefektussal.

6.7.2.1.3 A ductus arteriosus záródása

A vér oxigén-parciális nyomásának emelkedése és a ductus nyitva maradását támogató **prosztaglandinhatás** csökkenése a ductus arteriosus simaizomzatának összehúzódását váltja ki. A nyomásviszonyok változásával a ductalis áramlás a teljes záródás előtt átmenetileg kétirányúvá, majd bal–jobb irányúvá válhat.

Egészséges, időre született újszülöttekben a funkcionális záródás rendszerint az első 24–48 órában következik be. Az anatómiai elzáródás és rostos átalakulás ezt követően, hetek alatt zajlik; maradványa a ligamentum arteriosum. Koraszülöttekben a záródás gyakran késik.

6.7.2.1.4 A köldökerek és a ductus venosus sorsa

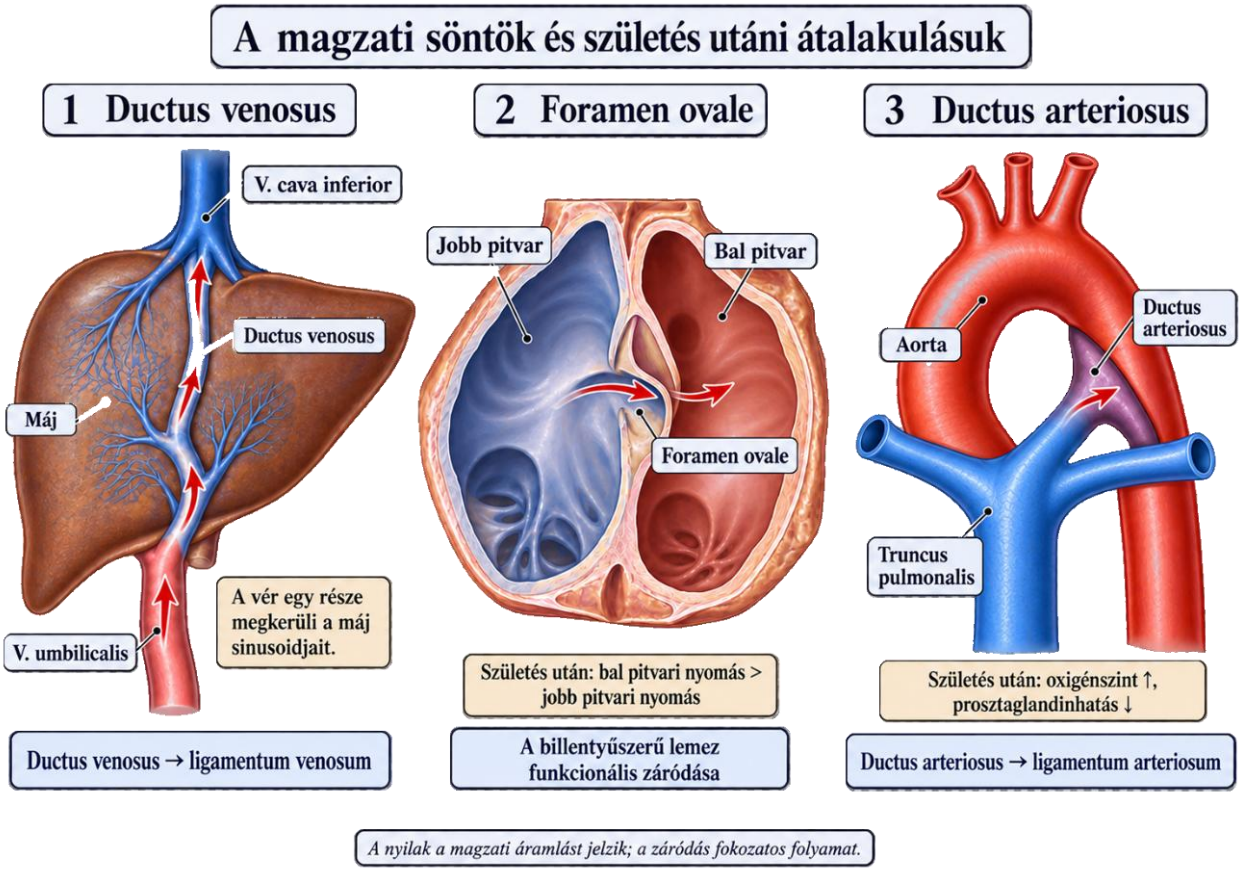
A köldökvéna véráramlása a placentáris keringés megszűnésével leáll, de anatómiai elzáródása későbbi folyamat. A ductus venosus sem szükségszerűen záródik azonnal: átjárhatósága az első napokban még kimutatható lehet, koraszülöttekben pedig hosszabb ideig fennmaradhat.

MAGZATI KÉPLET	KÉSŐBBI MARADVÁNY
Vena umbilicalis intraabdominalis szakasza	Ligamentum teres hepatis
Ductus venosus	Ligamentum venosum
Ductus arteriosus	Ligamentum arteriosum
Arteriae umbilicales distalis szakaszai	Ligamenta umbilicalia medialia

A köldökartériák proximalis szakaszai részben átjárhatók maradnak, és a felső hólyagartériák vérellátásában vesznek részt.

6.7.2.2 *Tüdőérés és a surfactant*

A méhen kívüli légzés feltétele a tüdő megfelelő szerkezeti és működésbeli fejlettsége. Ennek része a distalis légterek kialakulása, a hám elvékonyodása, a légterekhez szorosan kapcsolódó kapillárishálózat fejlődése, valamint a surfactantrendszer érése. A koraszülött túlélési esélyeit mindezek mellett más szervrendszerek érettsége és a rendelkezésre álló intenzív ellátás is befolyásolja.



6.28. ábra: A magzati söntök és születés utáni átalakulásuk. 1: A ductus venosus a köldökvénás vér egy részét a máj sinusoidjainak megkerülésével a vena cava inferior felé vezeti. A köldökkeringés megszűnését követően záródik, majd ligamentum venosummá alakul. 2: A foramen ovale magzati életben a jobb pitvarból a bal pitvarba irányítja a vért. Születés után a tüdőkeringés fokozódásával a bal pitvari nyomás meghaladja a jobb pitvarit, és a billentyűszerű sövénylemez hozzáfekvése funkcionálisan zárja a nyílást. A későbbi anatómiai összenövés nem mindenkinél teljes. 3: A ductus arteriosus a truncus pulmonalist köti össze az aortával. Születés után az oxigénszint emelkedése és a prosztaglandinhatás csökkenése elősegíti összehúzódását; később ligamentum arteriosummá alakul. A nyilak a magzati véráramlás irányát mutatják; a funkcionális záródás és az anatómiai átalakulás időben elkülönülő folyamatok.

A canalicularis és saccularis fejlődési szakaszban fokozatosan kialakulnak a gázcsere szerkezeti feltételei. A koraszülött tüdő distalis légterei még nem azonosak az érett tüdő alveolusaival. Az alveolusok képződése és a gázcserélő felszín növekedése a születés után, gyermekkorban is folytatódik.

6.7.2.2.1 A surfactant termelése és működése

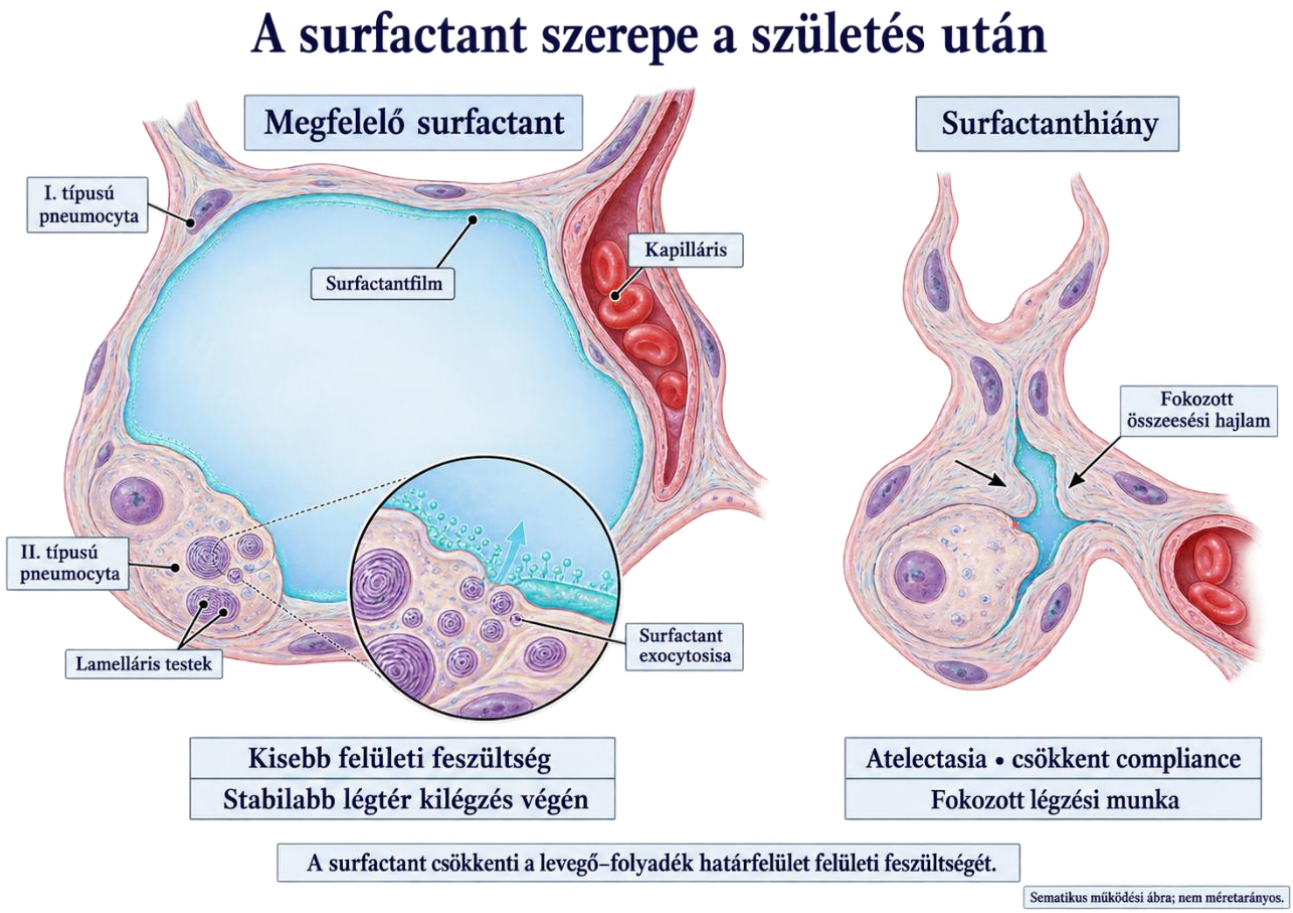
A surfactant lipidekből és fehérjékből álló felületaktív anyag, amelyet a II. típusú pneumocyták termelnek. Lipidjei között kiemelkedő jelentőségű a dipalmitoil-foszfatidilkolin (DPPC); további összetevői közé tartozik a foszfatidilglicerol és a koleszterin. Jellegzetes fehérjéi az SP-A, SP-B, SP-C és SP-D. Az SP-B és SP-C különösen fontos a felületaktív működésben, míg az SP-A és SP-D a veleszületett immunvédelemben is részt vesz.

A surfactant egyes összetevőinek képzése és a lamelláris testek megjelenése már a második trimeszterben megkezdődik. A II. típusú sejtek differenciálódása, a surfactant szintézise, raktározása és kiválasztása azonban fokozatos, egymással összefüggő folyamatok: nem rendelhetők egyetlen „megjelenési héthez". A 24–26. várandóssági hét táján a surfactantrendszer még rendszerint éretlen; működése a harmadik trimeszterben jelentősen javul. A 34–36. hét körül általában kedvezőbbek az önálló légzés feltételei, de ez nem jelent minden magzatra érvényes, éles érettségi határt.

A surfactant a lamelláris testekből exocytosissal ürül. A születés után a distalis légterek levegő–folyadék határfelületén helyezkedik el, és csökkenti a felületi feszültséget. Ez mérsékli a légterek kilégzés végi összeesési hajlamát, javítja a tüdő tágulékonyságát, vagyis compliance-ét, és csökkenti a légzési munkát. A légterek stabilitásához a tüdő szöveti szerkezete és a megfelelő kilégzés végi térfogat fenntartása is hozzájárul.

6.7.2.2.2 Újszülöttkori respiratorikus distressz szindróma

Az újszülöttkori respiratorikus distressz szindróma (RDS) elsősorban az éretlen tüdő surfactanthiányával és szerkezeti fejletlenségével függ össze. Gyakorisága és súlyossága



6.29. ábra: A surfactant szerepe a születés utáni légzésben. Balra: A II. típusú pneumocyták a surfactantot lamelláris testekben tárolják, majd exocytosissal juttatják a légtér felszínére. A kialakuló film csökkenti a levegő–folyadék határfelület felületi feszültségét, stabilizálja a légtereket, és különösen kilégzés végén mérsékli összeesésük veszélyét. Jobbra: Surfactanthiányban fokozódik az összeesési hajlam, atelectasia alakulhat ki, csökken a tüdő tágulékonysága (compliance), és nő a légzési munka. A surfactanthiány a koraszülöttek respiratorikus distressz szindrómájának egyik alapvető tényezője. Az ábra a működési elvet szemlélteti, nem méretarányos.

általában annál nagyobb, minél kisebb a születéskori várandóssági kor; előfordulása azonban nem korlátozódik a 34. hét előtt születettekre.

A surfactanthiány következtében atelectasiák alakulnak ki, csökken a compliance, nő a légzési munka, és romlik a gázcsere. Klinikai jelei közé tartozhat a szapora légzés, a mellkasi behúzódás, az orrszárnyi légzés, a kilégzési nyögés és a fokozódó oxigénigény.

Fenyegető koraszülés esetén, megfelelő indikációval és időzítéssel adott antenatalis kortikoszteroid-kezelés — betamethason vagy dexamethason — elősegíti a tüdő érését és csökkenti az RDS kockázatát. Alkalmazásáról a várandóssági kor, a közeli koraszülés valószínűsége és az aktuális ellátási ajánlás alapján kell dönteni.

A megszületett koraszülött ellátásának alapja a hővesztés megelőzése, a megfelelő légzéstámogatás, gyakran korai CPAP, valamint az ellenőrzött oxigénadás. Indokolt esetben exogén surfactantot juttatnak a légutakba, lehetőség szerint a klinikai állapotnak megfelelő, kíméletes beadási módszerrel. Súlyosabb esetben invazív lélegeztetésre is szükség lehet.

Klinikai vonatkozás: a születés utáni átmenet

Az újszülött első ellátásakor a légzés, a szívfrekvencia és az izomtónus gyors értékelése irányítja a teendőket. Az Apgar-pontszám az állapot és az alkalmazkodás dokumentálását segíti, de az újraélesztés megkezdését nem szabad az egyperces pontozásig halasztani.

Az azonnali újraélesztést nem igénylő újszülötteknél a köldökzsinór leszorításának legalább 60 másodperces késleltetése elősegíti a placentáris transzfúziót. Ez javíthatja a keringő vértérfogatot, a haemoglobinszintet és a későbbi vasellátottságot. Az átjutó vér mennyisége több tényezőtől függ, ezért nem adható meg minden újszülöttre érvényes minimális milliliterérték. A köldökellátás időzítését az anya és az újszülött állapotához, valamint az ellátási körülményekhez kell igazítani.

6.7.2.2.3 A magzati tüdőérettség korábbi laboratóriumi vizsgálatai

A magzatvíz lecitin/szfingomielin arányát (L/S-arány) és foszfatidilglicerol-tartalmát (PG) korábban a surfactantrendszer érettségének becslésére használták. Ezek nem jelzik valamennyi szervrendszer érettségét, és nem garantálják az újszülött légzési alkalmazkodásának zavartalanságát. A korszerű ellátásban rutinszerű alkalmazásuk háttérbe szorult; nem helyettesítik a várandóssági kor és a klinikai helyzet értékelését.

Az AFP vizsgálata ettől eltérő diagnosztikai kérdéshez tartozik. Magzatvízbeli emelkedése például nyitott velőcsőzáródási vagy hasfali rendellenességre utalhat, de a tüdőérettségről nem ad információt.

6.8 Fejlődésbiológiai alapfogalmak

A **fejlődésbiológia** a szervezet kialakulását és fejlődését szabályozó folyamatokat vizsgálja molekuláris, sejtes és szöveti szinten. Alapvető kérdése, hogy a sejtek miként szaporodnak, választanak fejlődési irányt, specializálódnak, valamint hogyan szerveződnek működő szövetekké és szervekké. A történeti fejlődésmechanika a fejlődési folyamatok okait elsősorban kísérletes beavatkozásokkal kutatta; a modern fejlődésbiológia ennél tágabb tudományterület.

6.8.1 Indukció, organizátor, determináció

6.8.1.1 Indukció és kompetencia

Az embrionális indukció olyan kölcsönhatás, amelyben egy sejtcsoport jelzései befolyásolják egy másik sejtcsoport fejlődési programját. A jelet adó szövet az induktor, a választ adó szövet pedig az indukció célpontja. A jelátvitel történhet diffundáló molekulákkal, közvetlen sejtkapcsolatok révén vagy az extracellularis környezet közvetítésével.

Az indukció feltétele a célsejtek kompetenciája, vagyis az adott jelre való válaszképessége. Ezt többek között receptoraik, jelátviteli rendszerük, transzkripciós faktoraik és kromatinállapotuk határozza meg. Ugyanaz a jel ezért különböző sejtekben vagy eltérő fejlődési időpontokban más választ válthat ki.

6.8.1.2 Morfogén

A morfogén olyan jelzőmolekula, amely térbeli eloszlása és koncentrációfüggő hatása révén különböző sejtsorsok kialakulását segíti elő. A sejtek válaszát a jel erőssége mellett annak időtartama, más jelzések és a sejtek kompetenciája is befolyásolja.

Például a Sonic hedgehog (SHH) koncentrációja és hatásának időtartama hozzájárul a ventralis velőcső eltérő sejtcsoportjainak kialakulásához. A BMP-, WNT- és FGF-jelátvitel szintén számos fejlődési folyamatban fontos. Nem minden indukció alapul morfogéngradiensen, és e jelátviteli rendszerek működése sem minden helyzetben morfogénjellegű.

6.8.1.3 Organizátor

Az organizátor olyan embrionális sejtcsoport vagy jeladó régió, amely összehangolt indukciós hatásokkal képes megszervezni a környező szövetek fejlődését és térbeli elrendeződését.

A klasszikus Spemann–Mangold-organizátor a kétéltű gastrula blastoporusának dorsalis ajka. Átültetése megfelelő helyre másodlagos testtengely kialakulását indíthatja el, részben a befogadó embrió sejtjeinek fejlődési irányát megváltoztatva. Madarakban a Hensen-csomó, emlősökben a primitív csomó tölt be ezzel rokon organizátorfunkciókat.

A chorda dorsalis fontos tengelyképlet és jeladó központ, de nem azonos az organizátor teljes fogalmával. Jelzései többek között a velőcső ventralis mintázatának kialakulásában vesznek részt.

6.8.1.4 Specifikáció és determináció

A sejtsors melletti elköteleződés (commitment) klasszikusan két, kísérletesen elkülöníthető állapottal írható le:

Specifikáció: a sejt semleges, más fejlődési irányt nem előíró környezetben már meghatározott sejttípussá fejlődik, de megfelelő külső hatások még megváltoztathatják a sorsát.

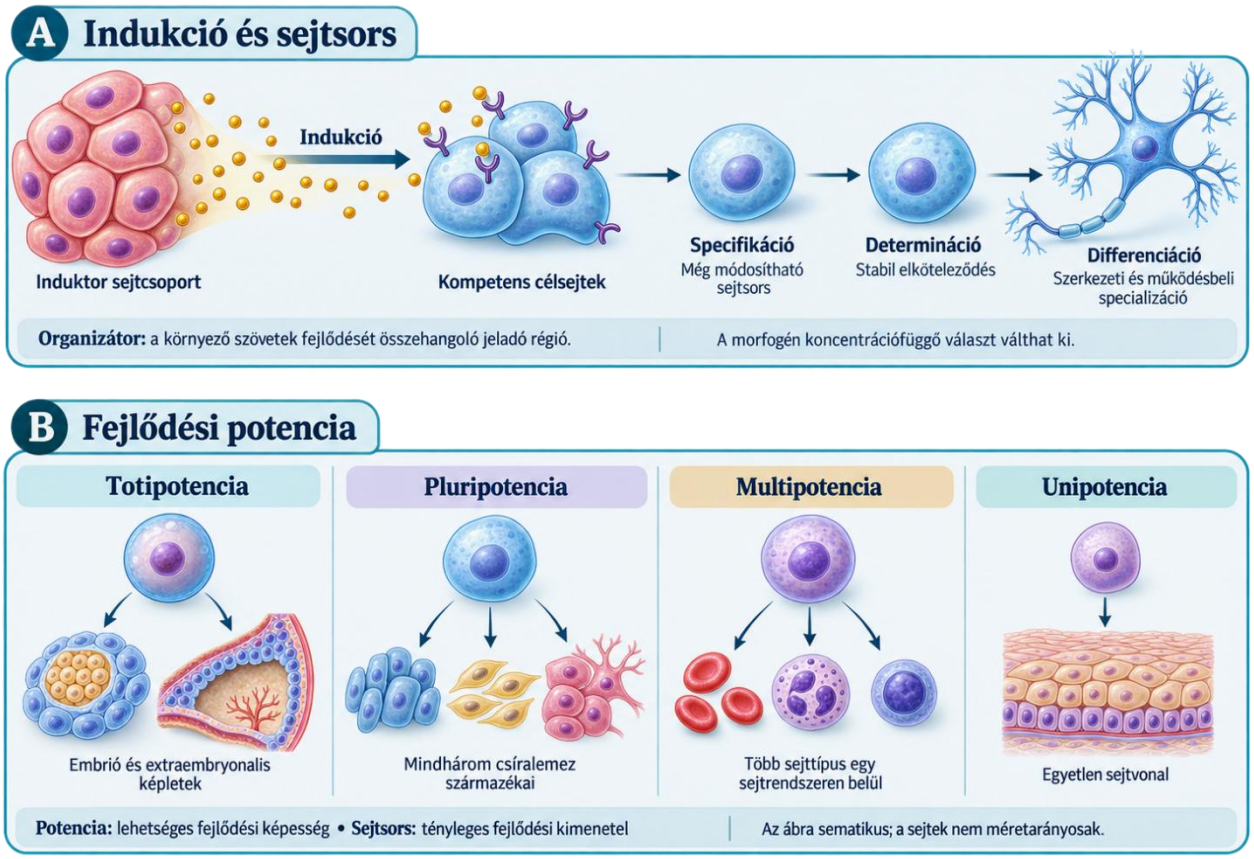
Determináció: az elköteleződés stabilabb állapota; a sejt a sorsát eltérő fejlődési irányt elősegítő környezetben is megtartja.

A determináció tehát működésbeli állapot, amely akkor is fennállhat, amikor a sejt morfológiailag még nem specializálódott. Stabilitását génszabályozó hálózatok, visszacsatolások és epigenetikai mechanizmusok együttesen biztosíthatják. A stabil elköteleződés nem jelent minden körülmények között megváltoztathatatlan állapotot: kísérletes visszaprogramozással a sejtsors módosítható.

6.8.1.5 Differenciáció

A differenciáció során a sejt meghatározott szerkezeti és működésbeli sajátosságokat alakít ki. Megváltozik génexpressziója, fehérjeösszetétele, anyagcseréje és gyakran alakja is; például izomsejtté, idegsejtté vagy mirigyhámsejtté specializálódik.

A folyamatot transzkripciós faktorok, sejtközötti jelzések és epigenetikai változások — például hisztonmódosítások és DNS-metiláció — szabályozzák. A sejtsors melletti elköteleződés és a differenciáció egymással összefüggő folyamatok, időben részben átfedhetnek.



*6.30. ábra: Indukció, sejtsors és fejlődési potencia. **A:** Az induktor sejtcsoport jelzései a válaszadásra képes, kompetens célsejtek fejlődési programját módosítják. A specifikáció még megváltoztatható sejtsors-kijelölést, a determináció stabil elköteleződést jelent; a differenciáció során kialakul a sejtek szerkezeti és működésbeli specializációja. Az organizátor a környező szövetek fejlődését összehangoló jeladó régió. **B:** A fejlődési potencia a sejt lehetséges fejlődési kimeneteleinek körét jelöli. A totipotens sejt az embrió és a fejlődéséhez szükséges extraembryonális képletek létrehozására is képes; a pluripotens sejt mindhárom csíralemez sejttípusait kialakíthatja. A multipotens sejt egy adott sejtrendszeren belül több sejttípust, az unipotens sejt egyetlen sejtvonalat hozhat létre. A potencia a fejlődési lehetőséget, a sejtsors a tényleges fejlődési kimenetelt jelenti. Az ábra sematikus.*

6.8.2 Potencia és sejtsors

A sejt fejlődési potenciája azt jelenti, hogy megfelelő körülmények között milyen sejttípusokat vagy fejlődési képleteket képes létrehozni. A sejtsors ezzel szemben azt írja le, hogy a sejt és utódai az adott fejlődési folyamatban ténylegesen mivé alakulnak. Egy sejt potenciája tágabb lehet annál, mint ami a normális helyzetében megvalósul.

A potencia mértéke nem azonos az önmegújítás képességével. Az őssejt tartós önmegújításra képes; a progenitor, vagyis elődsejt szaporodási képessége rendszerint korlátozottabb. Ezért az „őssejt" és a „progenitor" kifejezés nem használható minden esetben egymás szinonimájaként.

6.8.2.1 Totipotencia

A totipotens sejt megfelelő környezetben az embrió valamennyi sejtvonalának és a fejlődést támogató extraembryonalis képleteknek a létrehozására is képes, így teljes szervezet fejlődését alapozhatja meg. Ennek egyértelmű példája a zigóta.

A legkorábbi blasztomérák fejlődési képessége szintén igen tág. Emberben azonban az egyes izolált blasztomérák teljes szervezet létrehozására való képessége és ennek pontos stádiumhatára nem tekinthető minden sejtre közvetlenül igazolt tulajdonságnak.

6.8.2.2 Pluripotencia

A pluripotens sejt mindhárom csíralemez származékainak létrehozására képes, de önmagában nem rendelkezik a teljes embrió és valamennyi szükséges extraembryonalis képlet összehangolt kialakításának képességével.

A blasztociszta belső sejtmasszáján belül elkülönülő epiblast sejtjei pluripotensek; a teljes ICM később már nem egységes sejtpopuláció, mert hypoblast is elkülönül benne. Az embrionális őssejtvonalak (embryonic stem cells, ESC) klasszikusan a blasztociszta belső sejtmasszájából vezethetők le, és megfelelő tenyésztési feltételek között önmegújításra, valamint sokféle sejttípussá történő differenciációra képesek.

Az indukált pluripotens őssejtek (induced pluripotent stem cells, iPSC) differenciált szomatikus sejtek visszaprogramozásával hozhatók létre. A klasszikus Yamanaka-faktorok az OCT4, SOX2, KLF4 és c-MYC. A sejtek visszaprogramozhatóságának felismeréséért John B. Gurdon és Shinya Yamanaka 2012-ben közösen kapott élettani vagy orvostudományi Nobel-díjat.

A pluripotencia meghatározását nem célszerű arra az abszolút állításra szűkíteni, hogy e sejtekből semmilyen körülmények között nem hozható létre trophoblastirányú sejt: kísérletes differenciálási lehetőségeik a sejtek állapotától és a tenyésztési körülményektől is függenek.

6.8.2.3 Multipotencia

A multipotens sejt több, de egy meghatározott fejlődési rendszerhez vagy sejtvonalhoz tartozó sejttípust képes létrehozni. Például a haemopoeticus őssejtek a vér különböző sejtvonalait, a neurális őssejtek pedig idegsejteket és különböző gliasejteket hozhatnak létre. A multipotencia nem azonos egy teljes csíralemez valamennyi származékának létrehozásával.

6.8.2.4 Unipotencia

Az unipotens sejt egyetlen sejtvonal irányában képes differenciálódni. Ilyenek például a keratinocytavonalra elkötelezett epidermalis elődsejtek.

6.8.3 Morfogének, szignálútvonalak és sejt-sejt kommunikáció

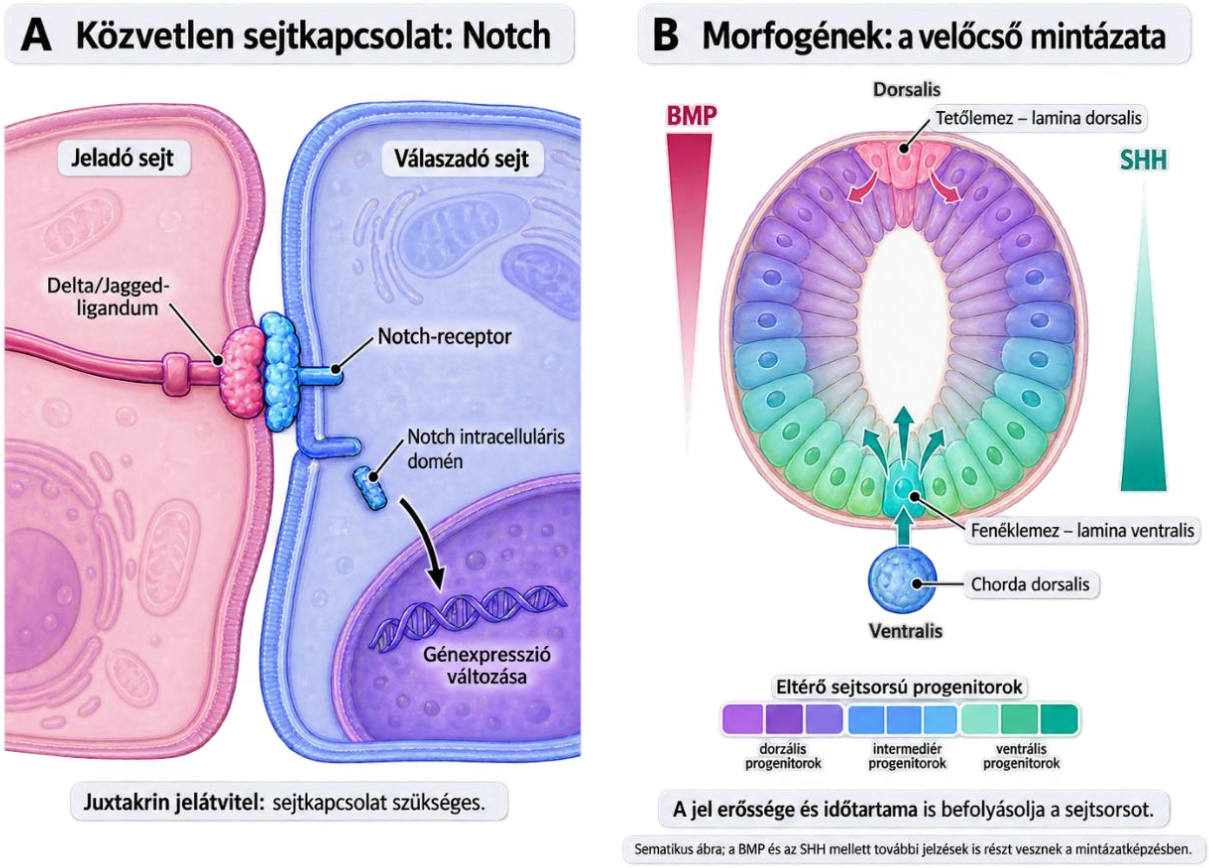
Az embrionális fejlődést evolúciósan konzervált jelátviteli rendszerek összehangolt működése szabályozza. A sejtek által kibocsátott vagy felszínükön megjelenő jelzőmolekulák más sejtek receptoraihoz kapcsolódnak, és megváltoztatják azok génexpresszióját, szaporodását, mozgását, túlélését vagy differenciációját.

A helyileg felszabaduló jelzőmolekulák közeli sejtekre gyakorolt hatását parakrin jelátvitelnek, a közvetlen sejtkapcsolatot igénylő kommunikációt juxtakrin jelátvitelnek nevezzük. Egyes jelzőmolekulák morfogénként működnek: térbeli koncentrációkülönbségeik eltérő fejlődési programokat indíthatnak el. A válasz azonban nemcsak a koncentrációtól, hanem a jelhatás időtartamától, a célsejtek kompetenciájától és az egyidejűleg működő más útvonalaktól is függ.

A legfontosabb fejlődési jelátviteli rendszerek közé tartoznak:

- **Notch-jelátvitel**: rendszerint két szomszédos sejt közvetlen kapcsolatán alapul. Az egyik sejt felszínén található Delta-szerű vagy Jagged-ligandum a másik sejt Notch-receptorához kötődik. Az útvonal összehangolja a szomszédos sejtek sorsválasztását; szerepet játszik például az idegsejtek és elődsejtjeik arányának szabályozásában, valamint a somitogenesis során a szegmentációs óra sejtek közötti szinkronizálásában.
- **WNT-jelátvitel**: részt vesz a testtengelyek és a szöveti mintázatok kialakításában, a sejtek polaritásának és mozgásának szabályozásában, valamint számos szövet őssejtpopulációjának fenntartásában. A WNT-fehérjék többféle jelátviteli ágat aktiválhatnak; ezek közül a legismertebb a β-katenin közvetítésével működő kanonikus útvonal.
- **BMP-jelátvitel**: a BMP-fehérjék (bone morphogenetic proteins) a TGF-β szupercsalád tagjai. Nevük ellenére nemcsak a csontfejlődésben vesznek részt, hanem a korai szöveti mintázatok, a sejtsorsok és számos szerv kialakulásában is. A fejlődő velőcsőben például a dorsalis sejtcsoportok kialakulását segítik. Hatásukat helyileg termelődő gátlófehérjék, például a noggin és a chordin is szabályozzák.
- **Sonic hedgehog- (SHH-) jelátvitel**: a chorda dorsalisból, majd a velőcső fenéklemezéből származó SHH fontos a velőcső ventralis sejtcsoportjainak kialakításában. A végtagtelepben a posterior jeladó régió, a polarizáló aktivitású zóna (zone of polarizing activity, ZPA) SHH-termelése az anteroposterior, vagyis a hüvelykujj–kisujj irányú mintázat kialakulásához járul hozzá. Az útvonal számos további szerv fejlődésében is működik.
- **FGF-jelátvitel**: a fibroblastnövekedési faktorok (fibroblast growth factors) többek között a sejtszaporodást, a sejtek túlélését, vándorlását és differenciációját szabályozzák. Az embrionális FGF-jelek fontosak például a gastrulatio sejtmozgásaiban, a végtagtelep növekedésében és az elágazó szervek, köztük a tüdő kialakulásában. Az FGF hatása nem minden szövetben egyszerű növekedésserkentés: a fejlődési környezettől függően eltérő sejtválaszokat válthat ki.

E jelátviteli rendszerek egymással kölcsönhatásban működnek. Ugyanazt az útvonalat az embrió különböző helyeken és időpontokban eltérő feladatokra használhatja fel; egy adott fejlődési esemény pedig rendszerint több jelzés együttes hatásának eredménye.



6.31. ábra: Sejt–sejt kommunikáció és morfogének a fejlődés szabályozásában. ***A:*** *A Notch-jelátvitel közvetlen sejtkapcsolatot igényel: a jeladó sejt membránjához kötött Delta/Jagged-ligandum a szomszédos sejt Notch-receptorához kapcsolódik. A receptor proteolitikus hasítását követően felszabaduló intracelluláris domén a sejtmagba jut, és módosítja a génexpressziót, befolyásolva a sejtsorsot.* ***B:*** *A velőcső dorsoventralis mintázatának kialakulásában ellentétes irányú morfogénhatások vesznek részt. A dorsalis BMP-jelzések és a gerinchúrból, majd a fenéklemezből származó SHH eltérő sejtsorsú progenitorterületek kialakulását segítik. A sejtválaszt a jel erőssége, időtartama és a célsejtek kompetenciája együttesen alakítja. Az ábra sematikus; a mintázatképzésben további jelátviteli útvonalak is közreműködnek.*

Az alapvető jelátviteli mechanizmusok evolúciós konzerváltsága teszi lehetővé, hogy az ecetmuslicán (Drosophila melanogaster), a zebradánión (Danio rerio) vagy az egéren (Mus musculus) végzett kísérletek segítsék az emberi fejlődés megértését. A konzerváltság ugyanakkor nem jelent teljes azonosságot: a fajok között eltérhet a jelzések időzítése, szöveti környezete és fejlődési következménye, ezért az eredmények emberre történő alkalmazása külön ellenőrzést igényel.

6.8.4 Apoptózis a fejlődésben

A fejlődő szervezet alakját és sejtszámát nemcsak a sejtszaporodás, a sejtvándorlás és a differenciáció, hanem meghatározott sejtek szabályozott eltávolítása is alakítja. Ennek egyik legfontosabb mechanizmusa az apoptózis, a szabályozott sejthalál jellegzetes formája. A normális fejlődés során térben és időben összehangoltan zajlik: hozzájárul a szövetek formálásához, az átmeneti képletek visszafejlődéséhez és a sejtszám szabályozásához.

6.8.4.1 Az apoptózis sejtes mechanizmusa

Apoptózis során a sejt zsugorodik, kromatinja kondenzálódik, sejtmagja feldarabolódhat, felszínén pedig membránkitüremkedések jelennek meg. Végül membránnal határolt apoptotikus testek keletkezhetnek, amelyeket a környező sejtek vagy professzionális fagociták bekebeleznek. A sejttartalom így rendszerint nem jut nagy mennyiségben a környezetbe, ezért a folyamat általában nem vált ki jelentős gyulladásos választ.

A végrehajtásban központi szerepük van a kaszpázoknak, amelyek meghatározott sejtfehérjék hasításával irányítják a sejt rendezett lebontását. A fejlődési sejthalál számos példájában fontos a belső, mitokondriális útvonal. Ennek működését a BCL-2 fehérjecsalád túlélést támogató és apoptózist elősegítő tagjai szabályozzák. A mitokondrium külső membránjának áteresztővé válása után felszabaduló citokróm-c elősegíti a kaszpázaktiválódást. Apoptózist sejtfelszíni halálreceptorokhoz kapcsolódó külső jelzések is kiválthatnak.

6.8.4.2 Fejlődési példák

Az ujjak elkülönülése: a kéz- és láblemez ujjsugarai közötti szövet visszafejlődésében fontos az interdigitalis mesenchyma sejtjeinek apoptózisa. A folyamatot többek között a BMP-jelzések és a túlélést támogató FGF-hatások változásai szabályozzák. A szövet eltávolítása az ujjak növekedésével és mintázatuk kialakulásával együtt teszi lehetővé az elkülönülést.

Az idegsejtszám szabályozása: számos idegsejt-populációban kezdetben több neuron keletkezik, mint amennyi később fennmarad. Túlélésüket részben a célszövetektől származó neurotrofikus jelzések és a kialakuló idegi aktivitás befolyásolja. Az elégtelen túlélési támogatást kapó sejtek egy része apoptózissal elpusztul. Ez segíti az idegsejtek számának és a beidegzett szövetek igényeinek összehangolását. A teljes neuron eltávolítása nem azonos egyes axonágak vagy szinapszisok leépülésével.

A Müller-csövek visszafejlődése: herefejlődés esetén a Sertoli-sejtek által termelt anti-Müller-hormon (AMH) a csatornákat körülvevő mesenchyma receptorain keresztül indítja el a regressziót. Ennek során hám–mesenchyma kölcsönhatások és szöveti átrendeződés zajlik, amelyekben az apoptózis is részt vesz. A folyamat ezért nem írható le kizárólag a csatornahám közvetlen hormonális elpusztításaként.

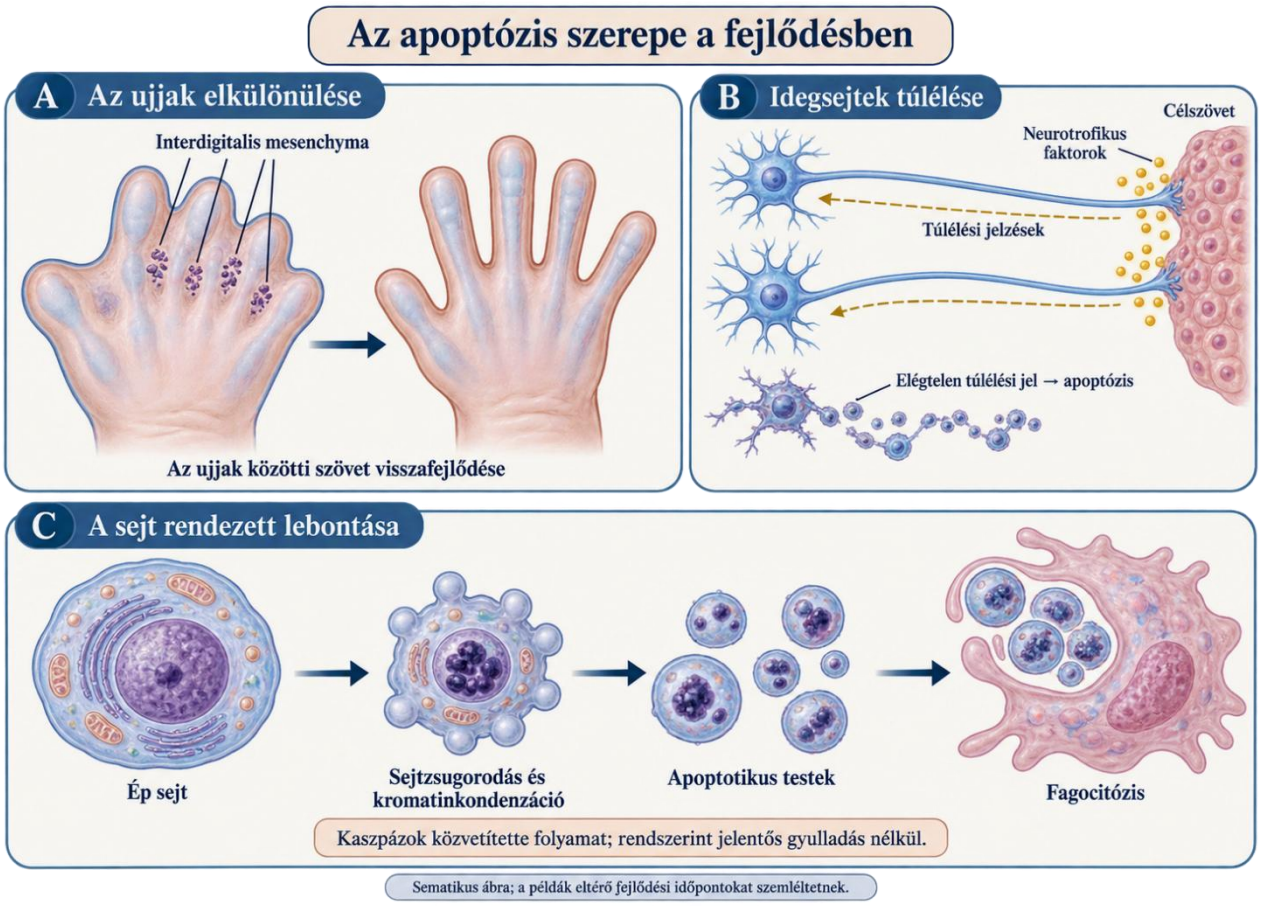
Az apoptózis további fejlődési feladata a hibás vagy károsodott sejtek eltávolítása, valamint egyes átmeneti sejtcsoportok és jeladó régiók megszüntetése.

Klinikai jelentőség

A sejtek túlélése és eltávolítása közötti egyensúly zavara módosíthatja a szövetek alakját, sejtszámát és működését. Az interdigitalis szövet elégtelen visszafejlődése hozzájárulhat syndactylia kialakulásához, de az ujjösszenövések hátterében a végtagmintázat és a szöveti differenciáció más zavarai is állhatnak.

Az idegrendszer fejlődésében mind a túlzott, mind az elégtelen sejthalál káros következményekkel járhat. A velőcsőzáródási rendellenességek azonban többtényezős eltérések: az apoptózis szabályozásának zavara egyes kísérletes modellekben társulhat hozzájuk, de nem tekinthető általános, közvetlen magyarázatuknak.

Az apoptózis elkerülése a daganatos sejtek fennmaradását is elősegítheti. Ez a daganatképződés egyik lehetséges mechanizmusa, amely rendszerint más genetikai és sejtszabályozási eltérésekkel együtt érvényesül.



6.32. ábra: Az apoptózis szerepe a fejlődésben. ***A:*** *Az ujjak közötti mesenchyma programozott sejthalála hozzájárul az ujjak elkülönüléséhez.* ***B:*** *A fejlődő idegsejtek túlélését részben a célszövetből származó neurotrofikus faktorok biztosítják; az elégtelen túlélési jelzést kapó sejtek apoptózissal elpusztulhatnak, így az idegsejtek száma a kialakuló kapcsolatokhoz igazodik.* ***C:*** *A kaszpázok által közvetített sejtbontás során a sejt zsugorodik, kromatinja kondenzálódik, majd membránnal határolt apoptotikus testek keletkeznek. Ezeket fagocitáló sejtek vagy szomszédos sejtek távolítják el, rendszerint jelentős gyulladásos reakció nélkül. Az ábra sematikus; a példák eltérő fejlődési időpontokat szemléltetnek.*

6.9 A fejlődési rendellenességek általános okai

A veleszületett rendellenességek (congenitalis anomáliák) a prenatális fejlődés során kialakuló strukturális vagy működésbeli eltérések; utóbbiak közé egyes anyagcsere-betegségek is beletartoznak. Felismerésük történhet a magzati életben, születéskor vagy későbbi életkorban. A „veleszületett" tehát nem jelenti azt, hogy az eltérés a születéskor feltétlenül látható vagy diagnosztizálható, és nem azonos az „örökletes" fogalmával.

A major rendellenesség jelentősen befolyásolja az egészségi állapotot, a működést vagy az életkilátásokat, és gyakran orvosi vagy sebészi ellátást igényel. A minor anomália önmagában rendszerint csekély egészségi jelentőségű, több minor eltérés együttes jelenléte azonban összetettebb fejlődési zavar felismerését segítheti.

A gyakorisági adatok értelmezéséhez meg kell határozni, hogy milyen eltéréseket, milyen életkorig és mely születési kimeneteleket számoltak össze. A major strukturális rendellenességek az élveszületések néhány százalékát érintik; a WHO a veleszületett rendellenességek tágabb körére világszerte körülbelül 6%-os gyakoriságot becsül. A különböző meghatározással kapott arányok nem cserélhetők fel.

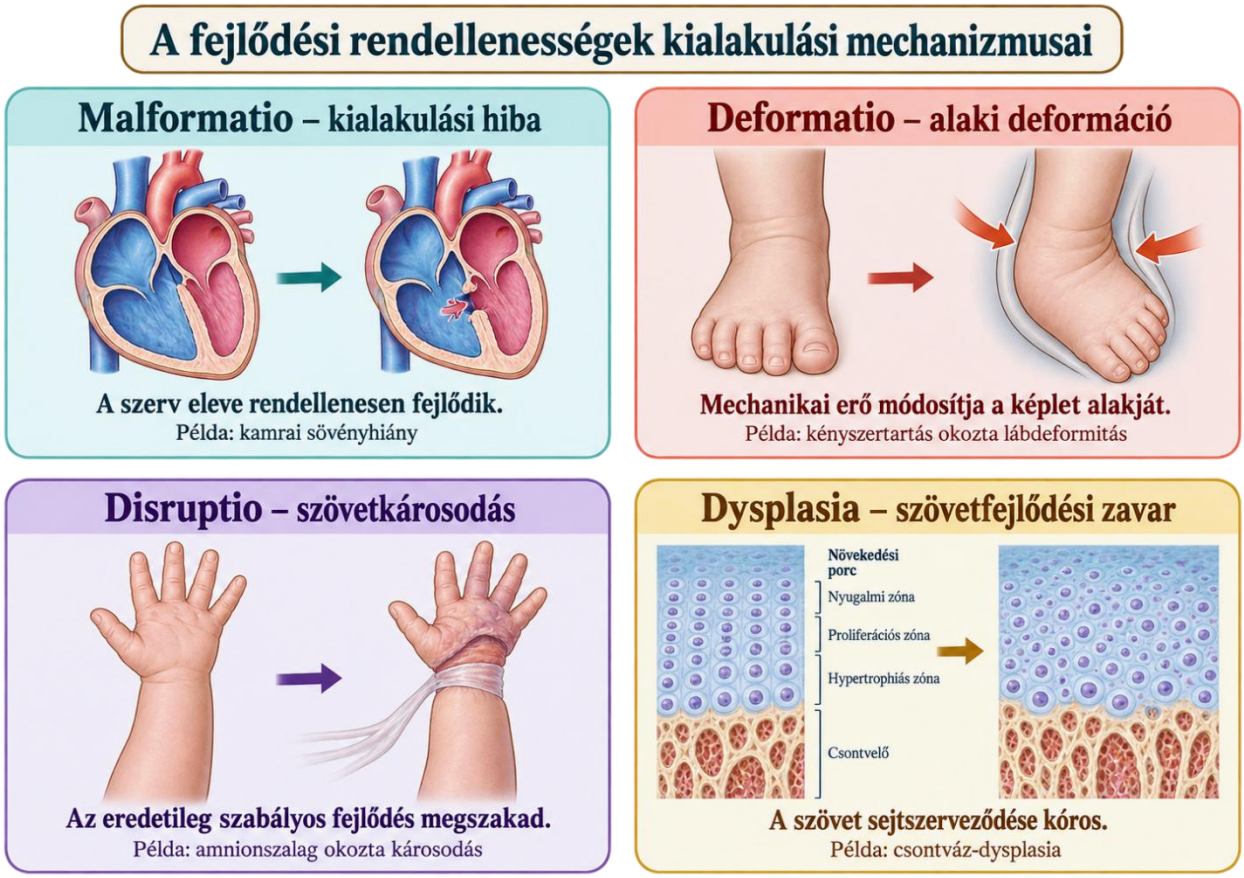
6.9.1 A kialakulás alapvető mechanizmusai

A morfológiai eltérések keletkezési módjuk szerint több csoportba sorolhatók:

Malformatio: egy szerv vagy testrész kialakulásának elsődleges zavara; például egyes veleszületett szívhibák.

Deformatio: eredetileg megfelelően kialakuló képlet alakjának vagy helyzetének mechanikai megváltozása; például tartós térszűke következtében kialakuló végtagi kényszertartás.

Disruptio: eredetileg normális fejlődésű szövet másodlagos károsodása vagy megszakadása; például amnionszalag okozta végtagkárosodás.



*6.33. ábra: A fejlődési rendellenességek kialakulásának fő mechanizmusai. **Malformatio:** A szerv vagy testrész kialakulása elsődlegesen zavart; példája a kamrai sövényhiány. **Deformatio:** Mechanikai erők módosítják az eredetileg szabályosan fejlődő képlet alakját vagy helyzetét, például méhen belüli kényszertartás következtében. **Disruptio:** Egy kezdetben szabályosan fejlődő szövetet vagy testrészt másodlagos károsító hatás roncsol, amint az amnionszalag okozta leszorítás esetén történhet. **Dysplasia:** A szövet sejtjeinek szerveződése és fejlődése kóros; példái a csontváz-dysplasiák. A képpárok a mechanizmusokat szemléltetik: malformatio és dysplasia esetén nem egy már kialakult, ép szerv vagy szövet utólagos károsodását jelzik.*

Dysplasia: egy szövet sejtes szerveződésének vagy fejlődésének zavara, amely több testtájat is érinthet; például egyes csontváz-dysplasiák.

A **szekvencia** egy elsődleges eltérésből következő másodlagos elváltozások láncolata. A **szindróma** közös eredetű vagy közös kórfolyamathoz tartozó jellegzetes tünetegyüttes. Az **asszociáció** olyan eltérések nem véletlenszerű társulása, amelyekhez nem rendelhető egységesen igazolt közös ok.

Etiológiai szempontból genetikai, környezeti és multifaktoriális eredetű rendellenességek különíthetők el. Sok esetben a pontos ok a kivizsgálás után sem azonosítható. E csoportok aránya a diagnosztika fejlődésével változik, ezért nem célszerű őket rögzített százalékokkal jellemezni.

6.9.2 Genetikai és kromoszomális okok

A genetikai eredetű rendellenesség lehet valamely szülőtől örökölt eltérés következménye, de kialakulhat újonnan, de novo is. A genetikai háttér nem minden esetben jár családi halmozódással.

6.9.2.1 Számbeli kromoszóma-eltérések

Az aneuploidia egyes kromoszómák számának eltérése. Létrejöhet meiotikus nondiszjunkció, illetve a megtermékenyítést követő mitotikus hiba következtében. Utóbbi esetben mozaikosság alakulhat ki: a szervezetben különböző kromoszóma-összetételű sejtvonalak vannak jelen. A teljes kromoszómakészlet megsokszorozódása, például a triploidia, külön kategória.

A 21-es triszómia, vagyis a Down-szindróma a leggyakoribb, élveszületésben előforduló autoszomális triszómia. Többnyire szabad triszómia, ritkábban transzlokációs vagy mozaikos forma. A szabad triszómia kockázata az anyai életkorral növekszik; az élveszületési gyakoriságot a népesség életkori összetétele és a prenatális diagnosztika is befolyásolja.

A 18-as triszómia (Edwards-szindróma) és a 13-as triszómia (Patau-szindróma) több szervrendszert érintő, súlyos fejlődési eltérésekkel, valamint magas magzati és csecsemőkori halálozással járhat. Az „élettel összeegyeztethetetlen” megjelölés nem pontos: túlélés lehetséges, a kimenetel egyénenként változik.

A nemi kromoszómák eltérései közül:

- Turner-szindróma: gyakori kromoszóma-összetétele 45,X, de mozaikos és strukturális formái is vannak. Jellemző lehet az alacsony termet, a gonaddysgenesis, egyes szív- és aortaeltérések, valamint vesefejlődési rendellenesség.
- Klinefelter-szindróma: leggyakrabban 47,XXY kromoszóma-összetétellel jár. A herefunkció zavara, hypogonadismus és termékenységi probléma sokszor csak később válik nyilvánvalóvá; nem feltétlenül okoz születéskor felismerhető major malformatiót.

6.9.2.2 Strukturális kromoszóma-eltérések

Ide tartoznak a deléciók, duplikációk, inverziók és transzlokációk. Következményük függ az érintett szakasztól, a géntartalomtól és attól, hogy járnak-e genetikai anyag veszteségével vagy többletével. Kiegyensúlyozott átrendeződés hordozója lehet tünetmentes, miközben reprodukciós kockázata emelkedett.

A kromoszóma-microarray vizsgálat (CMA; aCGH vagy SNP-array) a DNS kópiaszámának eltéréseit, köztük számos szubmikroszkópos deléciót és duplikációt képes kimutatni. Kiegyensúlyozott átrendeződéseket és a legtöbb egyedi génszekvencia-eltérést azonban nem azonosítja.

Major magzati strukturális eltérés esetén genetikai tanácsadást és diagnosztikai vizsgálatot kell felajánlani. Ha invazív mintavétel történik, a CMA fontos, ajánlott vizsgálati lehetőség; alkalmazását és korlátait előzetesen meg kell beszélni. Bizonytalan jelentőségű variáns is előkerülhet, és a negatív eredmény nem zár ki minden genetikai betegséget.

6.9.2.3 Egygénes és egyéb molekuláris genetikai eltérések

Monogénes betegségek autoszomális domináns, autoszomális recesszív vagy X-kromoszómához kötött módon öröklődhetnek; mitokondriális géneltérések esetén az öröklődés sajátos szabályokat követ. A megjelenést változó expresszivitás, csökkent penetrancia és mozaikosság is befolyásolhatja. Egyes kórképekben genomikus imprintingzavar vagy uniparentalis disomia játszik szerepet.

Az újgenerációs szekvenálási módszerek közé tartoznak a génpanelek, az exomszekvenálás és a genomszekvenálás. Prenatálisan elsősorban olyan kiválasztott esetekben lehet szerepük, amelyekben a fenotípus monogénes eredetet valószínűsít, és a korábbi vizsgálatok nem adtak magyarázatot. Értelmezésük szakértői együttműködést és részletes tanácsadást igényel.

6.9.3 Környezeti és teratogén hatások

Teratogénnek olyan külső tényezőt nevezünk, amely megfelelő expozíciós körülmények között megzavarhatja az embrió vagy magzat fejlődését. Tágabb értelemben a fejlődési toxicitás következménye lehet elhalás, strukturális rendellenesség, növekedési eltérés vagy működészavar.

A kockázatot a hatás időpontja, dózisa, időtartama és bejutási módja, az anyai anyagcsere, a placentáris átjutás, valamint az anya és a magzat genetikai adottságai együttesen befolyásolják. Egy expozíció megtörténte önmagában nem jelenti azt, hogy károsodás következett be.

6.9.3.1 Kritikus érzékenységi periódusok

Az első két fejlődési hétre gyakran alkalmazott „minden vagy semmi" elv szerint a súlyos sejtkárosodás az embrió elvesztéséhez vezethet, míg korlátozott károsodás után a megmaradó sejtek kompenzálhatnak. Ez azonban általánosító modell, nem kivétel nélküli biztonsági szabály. A hosszan fennálló expozíció átnyúlhat az organogenezis időszakára, és a hatás jellege is számít.

A harmadik–nyolcadik fejlődési hét, az organogenezis fő időszaka különösen érzékeny a nagy strukturális rendellenességek kialakulására. Az egyes szervek kritikus időablakai eltérnek.

A fetális időszakban is kialakulhat növekedési zavar, szövetkárosodás vagy funkcionális eltérés. Az idegrendszer, az érzékszervek és több más szervrendszer érése hosszan tart, ezért a nyolcadik fejlődési hét vége nem jelenti a sérülékenység megszűnését.

6.9.3.2 Fizikai hatások

6.9.3.2.1 Ionizáló sugárzás

A következményeket a magzat által elnyelt dózis és az expozíció időpontja alapján kell megítélni. A fejlődési központi idegrendszer különösen érzékeny a megtermékenyítést követő 8–15. hét körül, de az időablak önmagában nem határozza meg a kockázatot.

A szöveti reakciók — például a súlyos növekedési vagy idegrendszeri károsodás — dózisküszöbhöz kötött jelenségek. Ettől elkülönítendő a későbbi daganatos betegségek



6.34. ábra: Fejlődési időszakok és teratogénérzékenység. A károsító hatások következménye az expozíció időpontjától és az érintett szerv fejlődési állapotától is függ. A csíraszakaszban jellemző, de nem kivétel nélküli a „minden vagy semmi" jelenség: a súlyos károsodás a csíra elvesztéséhez vezethet, míg a túlélő csíra fejlődése maradandó eltérés nélkül folytatódhat. Az embrionális szakaszban, az organogenezis idején a legnagyobb a jelentős strukturális rendellenességek kialakulásának veszélye. A fetális szakaszban elsősorban a növekedés és a működés károsodása kerül előtérbe, de egyes szervek strukturális fejlődése továbbra is sérülékeny. A piros sávok a strukturális eltérések fő érzékenységi időszakát, a türkiz sávok a funkcionális és növekedési zavarok iránti érzékenységet jelzik. Az időablakok szemléltetőek, nem éles határok; a szülészeti várandóssági kor megközelítőleg két héttel több a megtermékenyítéstől számított kornál.

sztochasztikus kockázata. Nem helyes tehát az ionizáló sugárzást általában a küszöbjelenség alóli kivételként felsorolni.

A legtöbb szokásos diagnosztikai vizsgálat magzati dózisa jóval a fejlődési károsodást okozó tartomány alatt van; a dózis azonban a vizsgálattól és a testtájtól függ. 50 mGy alatti expozíciónál fejlődési rendellenességet, növekedési restrikciót vagy vetélést nem igazoltak sugárkövetkezményként. Ez nem azonos valamennyi lehetséges kockázat teljes hiányával.

Indokolt képalkotó vizsgálatot nem szabad pusztán a várandósság miatt elhagyni. Ultrahang vagy kontrasztanyag nélküli MRI megfelelő kérdésben előnyös lehet. Gadolínium alkalmazása a várandósság egészében korlátozandó, és csak lényeges várható diagnosztikai előny esetén mérlegelendő.

6.9.3.2.2 Hyperthermia és láz

A korai várandósságban fennálló jelentős, tartós anyai testhőmérséklet-emelkedés egyes fejlődési eltérések, köztük velőcsőzáródási rendellenességek emelkedett kockázatával társulhat. A következmény nem vezethető le egyetlen, minden helyzetben érvényes hőmérsékleti küszöbből. A hőmérséklet, az időtartam, az időzítés és lázas betegség esetén maga a fertőzés is számít.

A megelőzés része a tartós túlmelegedés kerülése, a megfelelő folyadékbevitel és a lázas állapot okának, illetve kezelésének időben történő tisztázása. Nem minden rövid melegfürdő vagy hőhatás jelent érdemi magzati expozíciót.

6.9.3.3 Gyógyszerek és egyéb kémiai expozíciók

A gyógyszeres kezelés kockázatát mindig az alapbetegség kezeletlenségének kockázatával együtt kell mérlegelni. Szükséges gyógyszer önkényes elhagyása veszélyeztetheti az anyát és a magzatot. A kezelés felülvizsgálatának ideális időpontja a fogamzás előtti időszak.

6.9.3.3.1 Talidomid

A talidomid klasszikus humán teratogén. A korai organogenezis alatti expozíció súlyos végtagredukciós rendellenességeket — köztük phocomeliát —, valamint más szervi eltéréseket okozhat. A phocomelia nem általánosan „végtaghiány”, hanem a végtag köztes szakaszainak súlyos redukciója. A szer egyes betegségekben ma is használatos, szigorú fogamzásmegelőzési és gyógyszerbiztonsági feltételekkel.

6.9.3.3.2 Valproát

A méhen belüli valproátexpozíció növeli a major malformatiók, köztük velőcsőzáródási, szív- és craniofacialis eltérések, továbbá a későbbi idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatát. A hatás dózisfüggő lehet, de biztonságos dózis nem határozható meg általánosan.

Fogamzás tervezésekor szakorvosi gyógyszerfelülvizsgálat szükséges; lehetőség szerint megfelelő alternatív kezelést kell kialakítani. A valproát hirtelen elhagyása nem megfelelő megoldás. A folsavpótlás fontos lehet, de nem bizonyított, hogy kivédi a valproát teljes teratogén vagy neurodevelopmentalis kockázatát.

6.9.3.3.3 Retinoidok

A szisztémás retinoidok, különösen az isotretinoin, súlyos craniofacialis, szív-, thymus- és központi idegrendszeri rendellenességeket okozhatnak. Alkalmazásukhoz hatóanyag-specifikus fogamzásmegelőzési előírások tartoznak, amelyek a kezelés utáni időszakra is kiterjednek.

A helyileg alkalmazott retinoidok szisztémás felszívódása jóval kisebb, ezért kockázatuk nem azonos az orális készítményekével. Elővigyázatosságból azonban várandósságban és annak tervezésekor ezek alkalmazása sem javasolt. Nem helyes minden retinoidra egységes „kettős fogamzásgátlási” időtartamot megadni.

6.9.3.3.4 ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók

Különösen a második–harmadik trimeszterben károsíthatják a magzati veseműködést. Következmény lehet oligohydramnion, veseelégtelenség, a koponyacsontok fejlődési zavara és a tartós folyadékhiányhoz társuló tüdőhypoplasia. Itt a fetotoxikus hatás fogalma különösen fontos. A kezelést lehetőleg már a fogamzás előtt felül kell vizsgálni.

6.9.3.3.5 Kumarin típusú antikoagulánsok

A warfarin átjut a placentán. Korai expozíciója jellegzetes embryopathiával, például nasalis hypoplasiával és csontosodási eltérésekkel, későbbi alkalmazása magzati vérzéssel és idegrendszeri károsodással járhat.

A heparinok nem jutnak át a placentán, és számos indikációban előnyben részesítendők. Az antikoagulálás módja azonban nem egyszerűsíthető egyetlen általános szabályra:

például mechanikus műbillentyű esetén az anyai thrombosisveszély és a magzati kockázat együttes szakorvosi mérlegelése szükséges.

6.9.3.3.6 Alkohol

A prenatális alkoholexpozíció a fetális alkohol-spektrumzavarokhoz (FASD) tartozó testi, kognitív és viselkedési eltéréseket okozhat. A fetális alkoholszindróma jellegzetességei közé tartozhat a növekedési elmaradás, a rövid szemrés, az elsimult philtrum, a vékony felső ajakpír és a központi idegrendszer működészavara. Nem minden érintett gyermeknél látható jellegzetes arcmorfológia.

Várandósságban nem ismert biztonságos alkoholdózis vagy biztonságos fogyasztási időszak, ezért alkoholmentesség javasolt. A korábbi expozíció ugyanakkor önmagában nem bizonyítja, hogy károsodás történt.

6.9.3.3.7 Dohányzás és környezeti toxikus anyagok

A dohányzás és a dohányfüst-expozíció összefügg a placentaműködés zavarával, a magzati növekedési restrikcióval és a koraszülés fokozott kockázatával. A nikotin mellett más égéstermékek is károsak; az alternatív nikotintermékek sem tekinthetők magzati szempontból ártalmatlannak.

Egyes környezeti expozíciók, például ólom vagy metil-higany, elsősorban az idegrendszer fejlődését károsíthatják. A kockázatértékeléshez az anyag pontos azonosítása és a tényleges expozíció becslése szükséges.

6.9.3.4 Magzati és újszülöttkori fertőzések

A TORCH történeti emlékeztető elnevezés. Nem teljes kórokozólista, és nem jelent minden várandósnál automatikusan elvégzendő egységes laboratóriumi panelt. A vizsgálatokat az anamnézis, a tünetek, az ultrahanglelet és az érvényes szűrési ajánlások alapján kell kiválasztani.

A magzati fertőződés és a magzati károsodás valószínűsége külön fogalom. Egyes fertőzéseknél az átvitel később gyakoribb, miközben a korai fertőzés súlyosabb következményekkel járhat.

6.9.3.4.1 Rubeola

A korai anyai rubeolafertőzés vetélést, magzati elhalást vagy congenitalis rubeolaszindrómát okozhat. Jellegzetes eltérései a halláskárosodás, a szemrendellenességek — különösen cataracta — és a cardiovascularis eltérések, például a nyitott ductus arteriosus vagy a pulmonáris artériák szűkülete.

A kockázat a korai első trimeszterben a legnagyobb; nem helyes az egész trimeszterre egységes, 90% feletti átviteli és károsodási arányt megadni. A megelőzés alapja az oltással biztosított védettség. Az élő, attenuált rubeolavakcinát várandósság alatt nem alkalmazzák; a hiányzó védettséget lehetőleg a fogamzás előtt kell rendezni.

6.9.3.4.2 Cytomegalovirus

A CMV a leggyakoribb congenitalis vírusfertőzések egyike. Primer és nem primer anyai fertőzést követően is kialakulhat magzati fertőzés. Következménye lehet sensorineuralis halláskárosodás, microcephalia, intracranialis — gyakran periventricularis — meszesedés, szemészeti eltérés és idegrendszeri fejlődési zavar. Születéskor tünetmentes gyermekben is jelentkezhet későbbi hallásromlás.

A megelőzésben fontos a kisgyermekek nyálával és vizeletével történő érintkezés utáni kézmosás, valamint a közös evőeszköz és pohár használatának kerülése.

6.9.3.4.3 Toxoplasma gondii

A várandósság alatt szerzett primer fertőzés átjuthat a magzatba. A korai fertőzés ritkábban adódik át, de súlyosabb károsodást okozhat; később gyakoribb az átvitel, és a tünetek egy része csak később válik felismerhetővé. Jellegzetes eltérés a chorioretinitis, a hydrocephalus és az intracranialis meszesedés.

A megelőzéshez hozzátartozik a hús megfelelő hőkezelése, a zöldségek és gyümölcsök mosása, a konyhai keresztszennyeződés megelőzése, kertészkedéskor kesztyű használata és az alom higiénés kezelése. A macska puszta jelenléte nem azonos fertőzési expozícióval.

6.9.3.4.4 Herpes simplex vírus

HSV-1 és HSV-2 egyaránt okozhat súlyos újszülöttkori fertőzést. Az átvitel többnyire intrapartum történik, ezért a neonatalis herpesz elsősorban nem klasszikus organogenetikus teratogén példa.

Különösen nagy kockázatú a szüléshez közeli első anyai genitális fertőzés. A szülés módját az első vagy visszatérő fertőzés, annak időzítése, az aktuális tünetek és a helyi protokoll alapján kell megválasztani. A szülés előtti hat héten

belüli első epizód tervezett császármetszés mérlegelését indokolhatja; ezt nem célszerű minden helyzetre változatlan szabályként megfogalmazni.

6.9.3.4.5 További jelentős fertőzések

- Syphilis: magzati elhalást, hydropsot és több szervet érintő congenitalis betegséget okozhat. A szűrés és az időben megkezdett megfelelő kezelés alapvető.
- Parvovirus B19: a magzati vörösvérsejt-előalakok károsításával súlyos anaemiát és nem immun eredetű hydropsot okozhat; nem elsősorban strukturális malformatiókat hoz létre.
- Zika-vírus: congenitalis Zika-szindrómával, köztük microcephaliával, agyfejlődési és szemészeti eltérésekkel járhat. A megelőzésben a szúnyogcsípések és a szexuális átvitel elleni védekezés, valamint az aktuális utazási ajánlások követése fontos.

6.9.3.5 Anyai betegségek és anyagcsere-eltérések

6.9.3.5.1 Pregestatiós diabetes mellitus

A fogamzás körül és a korai organogenezis során fennálló hyperglykaemia növeli többek között a veleszületett szívhibák, a velőcsőzáródási rendellenességek és a caudalis regresszió kockázatát. A kockázat az anyagcserehelyzettől függ, ezért nem írható le minden esetben azonos szorzóval.

A fogamzás előtti gondozás célja a lehető legjobb, biztonságosan elérhető glikémiás kontroll; gyakori célérték a HbA1c <6,5%, ha ez problémás hypoglykaemia nélkül elérhető. A később kialakuló gestatiós diabetes nem azonos a már az organogenezis idején fennálló diabetesszel.

6.9.3.5.2 Anyai phenylketonuria

A nem megfelelően kezelt anyai hyperphenylalaninaemia akkor is károsíthatja a magzatot, ha a magzat maga nem PKU-beteg. Következménye lehet microcephalia, növekedési elmaradás, szívfejlődési rendellenesség és idegrendszeri fejlődési zavar.

A kezelés célja az anyai **fenilalaninszint megfelelő tartományban tartása**, lehetőleg már a fogamzás előtt. Fenilalanin-szegény, egyénileg beállított étrend és megfelelő speciális táplálás szükséges, nem teljes fenilalanin-megvonás, mert a fenilalanin esszenciális aminosav. Várandósságban gyakran alkalmazott céltartomány a 120–360 μmol/l; a kezelést metabolikus szakellátás irányítja.

6.9.3.5.3 Pajzsmirigyhormon-hiány és jódellátottság

Az anyai pajzsmirigyhormon-ellátás különösen fontos a korai magzati agyfejlődéshez, és jelentősége nem szűnik meg a 10–12. héten. A kezeletlen manifeszt hypothyreosis és a súlyos jódhiány kedvezőtlen szülészeti és idegrendszeri következményekkel járhat.

A „kretinizmus" általános megjelölés helyett pontosabb a súlyos hormon- vagy jódhiányhoz társuló idegrendszeri fejlődési károsodás leírása. Ismert hypothyreosisban a fogamzás előtti beállítás és a várandósság alatti rendszeres ellenőrzés lényeges.

6.9.4 A teratológia általános törvényszerűségei

Wilson klasszikus, hat pontban összefoglalt elvei korszerű megfogalmazásban:

1. A fogékonyság függ az embrió genetikai hátterétől és annak a környezettel való kölcsönhatásától. Az anyai genetikai és anyagcsere-adottságok is módosítják az expozíció következményeit.
2. A hatás a fejlődési stádiumtól függ. Ugyanaz az ágens eltérő időpontban más következményt okozhat.
3. A fejlődést károsító ágensek meghatározott sejtes és molekuláris mechanizmusokon keresztül hatnak. Érinthetik például a sejtszaporodást, a sejtvándorlást, a jelátvitelt vagy a sejthalált.
4. Az ágens tulajdonságai befolyásolják, hogy eljut-e a fejlődő szövethez. Fontos a bejutási út, az anyai felszívódás és metabolizmus, a placentáris átjutás, valamint az elimináció.
5. A fejlődési toxicitás fő kimenetelei az elhalás, a malformatio, a növekedési eltérés és a működészavar.
6. A hatás gyakorisága és súlyossága összefügg az expozíció mértékével. A dózis mellett az időtartam és az ismétlődés is számít; emberben sok ágensnél nem ismert pontos, egyéni biztonsági küszöb.

Különböző okok hasonló fejlődési eltérést hozhatnak létre, mert azonos fejlődési folyamatot zavarhatnak meg. Ugyanakkor ugyanaz az ágens többféle eltérést is okozhat. A morfológiai kép ezért önmagában nem bizonyít egyetlen konkrét okot.

6.9.5 Multifaktoriális eredet

Multifaktoriális eredet esetén több genetikai tényező és környezeti hatás együtt alakítja a fogékonyságot. A kockázat nem követ egyszerű mendeli öröklésmenetet. Ide tartozhat a velőcsőzáródási rendellenességek, az ajak- és szájpadhasadékok, a veleszületett szívhibák és más eltérések jelentős része. Ugyanezek a fenotípusok azonban monogénes vagy kromoszomális kórképek részeként is megjelenhetnek.

Az ismétlődési kockázatot befolyásolja a pontos diagnózis, az érintett rokonok száma és rokonsági foka, valamint a klinikai súlyosság. Ezért nem adható minden multifaktoriális eltérésre egyetlen általános családi kockázat.

A **Carter-hatás** azokra a küszöbmodell szerint értelmezett eltérésekre vonatkozik, amelyek egyik nemben ritkábbak. A ritkábban érintett nem beteg tagjainál átlagosan nagyobb háttér-fogékonyság feltételezhető, ezért rokonaik ismétlődési kockázata magasabb lehet. Nem egyszerűen a rokonsági fokkal csökkenő kockázatot jelenti.

A **perikoncepcionális folsavpótlás** a velőcsőzáródási rendellenességek egy részét megelőzheti. Általános ajánlás napi 0,4 mg, már a fogamzás előtt megkezdve és legalább az első trimeszterben folytatva. Emelkedett kockázatnál — például korábbi érintett várandósság esetén — orvos által meghatározott nagyobb adag szükséges; az ajánlásokban 4 vagy 5 mg/nap szerepel. A nagy dózis indikációhoz kötött, és a folsav nem előz meg valamennyi fejlődési rendellenességet.

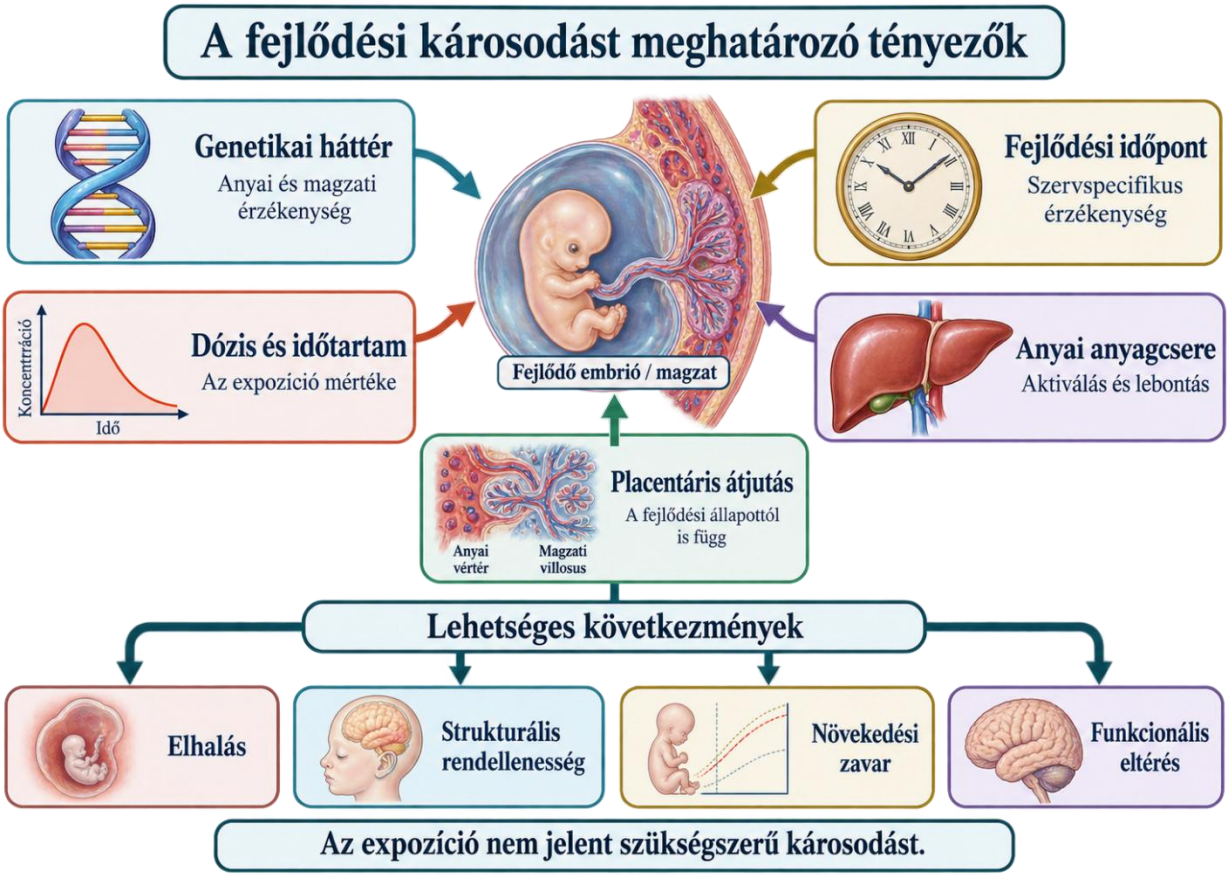
6.9.6 Megelőzés, kockázatértékelés és tanácsadás

A megelőzés fontos eleme a prekoncepcionális gondozás: a krónikus betegségek megfelelő kezelése, a gyógyszerek felülvizsgálata, a folsavpótlás, az oltási státusz rendezése, valamint az alkohol-, dohányfüst- és más káros expozíciók csökkentése.

Feltételezett expozíció esetén tisztázni kell az ágenst, a dózist, az alkalmazási módot, az időtartamot és a fejlődéshez viszonyított időzítést. A kockázatot lehetőleg abszolút értékben, a háttérkockázattal együtt kell ismertetni. A „kétszeres kockázat” jelentése nem értelmezhető a kiindulási gyakoriság nélkül.

A prenatális szűrés valószínűséget becsül, a diagnosztikai vizsgálat meghatározott eltérést igazolhat vagy zárhat ki saját módszertani korlátain belül. A negatív ultrahang vagy genetikai eredmény nem garantálja valamennyi későbbi működészavar hiányát. A vizsgálatválasztást és az eredmények értelmezését szükség szerint magzati medicina, klinikai genetikai vagy teratológiai konzultáció segíti.

A fejlődési rendellenesség felismerése nem bizonyít szülői hibát vagy mulasztást. Sok esetben nincs azonosítható, megelőzhető ok. A tanácsadás feladata a pontos tájékoztatás, az elérhető lehetőségek bemutatása és a család támogatása.



6.35. ábra: A fejlődési károsodást meghatározó tényezők. A környezeti expozíció következményeit az anyai és magzati genetikai háttér, a fejlődési időpont és a szervek aktuális érzékenysége, valamint a hatás dózisa és időtartama együttesen alakítja. Az anyai anyagcsere és a placentáris átjutás befolyásolja, hogy az embriót vagy magzatot milyen mennyiségben és mennyi ideig éri az adott anyag vagy annak aktív metabolitja. A lehetséges következmények közé tartozik az elhalás, a strukturális rendellenesség, a növekedési zavar és a funkcionális eltérés; ezek együttesen is előfordulhatnak. Az expozíció önmagában nem jelent szükségszerű károsodást. Az ábra a tényezők kölcsönhatását szemlélteti, nem az egyes kimenetelek valószínűségét.

6.10 A fejezet összefoglalása

A gametogenezis meiózissal haploid ivarsejteket hoz létre. A primer oocyták a magzati élettől évtizedekig diktyotén nyugalomban maradnak, ami az anyai életkorral növekvő nondiszjunkciós kockázat egyik magyarázata; a spermatogenezis a pubertástól folyamatos, és a vér–here gát védelmében zajlik. A megtermékenyítés rendszerint a petevezeték ampullájában történik: a kapacitált spermium áthatol a cumuluson és a zona pellucidán, az IZUMO1–JUNO kölcsönhatás segíti a gaméták felismerését, a PLCζ által kiváltott Ca^{2+}-jelek aktiválják az oocitát, a zona-reakció pedig gátolja a polyspermiát.

A barázdálódás során morula, majd blasztociszta alakul ki, amelyben elkülönül az embryoblast és a trophectoderma. A kikelt blasztociszta a 6–7. naptól ágyazódik be a fogékony endometriumba, és a 10–12. napra mélyen beágyazódik. A trophoblast cyto- és syncytiotrophoblastra differenciálódik; az extravillosus trophoblast a spirálartériákat alacsony ellenállású erekké alakítja. A második héten kétrétegű csírapajzs, amnionüreg, szikzacskó és chorionüreg jön létre.

A harmadik héten a gastruláció során az epiblastból mindhárom csíralemez kialakul. A gerinchúr tengelyképlet és jeladó központ; a mesoderma paraxialis, intermedier és oldallemez-részre tagolódik. A neurulatio a velőcsövet hozza létre, amelynek neuroporusai a 25. és a 27. nap körül záródnak; a velőléc sejtjei szerteágazó származékokat adnak. Az ősszelvényekből sclerotoma, myotoma és dermatoma különül el. A negyedik heti lefűződés alakítja ki a bélcsövet, a testfalat és a köldökgyűrűt.

A placenta magzati része a chorion frondosum, anyai része a decidua basalis; haemochorialis szerkezetű, gázcserét, tápanyagtranszportot, IgG-átvitelt és hormontermelést végez. A magzatvíz a várandósság második felében főként magzati vizeletből és tüdőfolyadékból pótlódik, mennyiségi eltérései diagnosztikus értékűek. A köldökzsinór két artériát és egy vénát tartalmaz. Ikervárandósságban a kockázatot elsősorban a chorionicitás határozza meg, amelyet az első trimeszterben kell megállapítani.

A születés előtti fejlődés csíraszakaszra (1–2. hét), embrionális (3–8. hét) és fetális szakaszra oszlik. Születéskor a három magzati sönt (ductus venosus, foramen ovale, ductus arteriosus) záródik, a légzési alkalmazkodás feltétele pedig a surfactantrendszer érettsége. A fejlődést indukció, morfogének, a sejtek fokozatosan szűkülő potenciája és az apoptózis szabályozza. A fejlődési rendellenességek genetikai, környezeti vagy multifaktoriális eredetűek, de az ok sokszor nem azonosítható; a nagy strukturális eltérések kockázata az organogenezis idején a legnagyobb. A megelőzés alapja a fogamzás előtti gondozás, amelyben a szülésznőnek tájékoztató és irányító szerepe van.

6.10.1 Kulcsfogalmak

Oogenezis / Spermatogenezis – Diktyotén – Vér–here gát – Kapacitáció / Akroszóma-reakció – IZUMO1–JUNO / PLCζ – Zona-reakció / Polyspermia – Pronukleusz / Syngamia / Zigóta – Barázdálódás / Morula / Blasztociszta – Embryoblast / Trophectoderma – Kikelés (hatching) – Implantáció / Appozíció / Adhézió / Invázió – Implantációs ablak – Cytotrophoblast / Syncytiotrophoblast – Extravillosus trophoblast / Spirálartéria-átalakulás – Epiblast / Hypoblast – Amnionüreg / Szikzacskó / Chorionüreg – Gastruláció / Primitív csík – Ectoderma / Mesoderma / Endoderma – Gerinchúr (chorda dorsalis) – Neurulatio / Velőcső / Neuroporus – Velőléc – Ősszelvény (somita) / Sclerotoma / Myotoma / Dermatoma – Lefűződés / Köldökgyűrű – Chorionboholy / Intervillosus tér – Placentaris gát – Decidua basalis / capsularis / parietalis – Chorion frondosum / laeve – Magzatvíz / Oligohydramnion / Polyhydramnion – Allantois / Urachus – Köldökzsinór / Wharton-kocsonya – Zigozitás / Chorionicitás / Amnionicitás – TTTS – Carnegie-stádiumok / CRL – Foramen ovale / Ductus arteriosus / Ductus venosus – Surfactant / RDS – Indukció / Kompetencia / Morfogén / Organizátor – Specifikáció / Determináció / Differenciáció – Totipotencia / Pluripotencia / Multipotencia – Apoptózis – Malformatio / Deformatio / Disruptio / Dysplasia – Teratogén / Kritikus periódus – TORCH / FASD – Multifaktoriális eredet / Carter-hatás

6.10.2 Ellenőrző kérdések

1. Ismertesse az oogenezis szakaszait! Mikor és miért kerül a primer oocyta diktyotén nyugalomba, és hogyan függ ez össze az anyai életkorral?
2. Ismertesse a spermatogenezis szakaszait! Mi a vér–here gát jelentősége?
3. Sorolja fel a megtermékenyítés fő lépéseit a kapacitációtól a zigóta kialakulásáig! Mi biztosítja a polyspermia gátlását?
4. Hogyan lesz a zigótából blasztociszta? Miben különbözik az embryoblast és a trophectoderma sorsa?
5. Ismertesse az implantáció szakaszait és az implantációs ablak fogalmát! Mi a spirálartériák átalakulásának jelentősége?
6. Mit jelent a gastruláció, és honnan származik a három csíralemez? Mi a gerinchúr szerepe, és hogyan tagolódik a mesoderma?
7. Ismertesse a velőcső záródását és a neuroporusok záródásának időpontját! Soroljon fel velőléc-eredetű képleteket! Hogyan előzhető meg a velőcsőzáródási rendellenességek egy része?
8. Mire differenciálódik az ősszelvény, és mit jelent az újraszelvényeződés? Milyen két mozgásból áll a lefűződés, és mi az eredménye?
9. Írja le a chorionbolyhok fejlődési stádiumait és a placentaris gát rétegeit! Sorolja fel a placenta fő funkcióit és hormonjait!
10. Honnan pótlódik és hogyan távozik a magzatvíz? Mi okozhat oligo-, illetve polyhydramniont? Milyen ereket tartalmaz a köldökzsinór?
11. Mi a különbség a zigozitás és a chorionicitás között? Hasonlítsa össze az MCDA és a DCDA ikervárandósság kockázatait!
12. Ismertesse a magzati keringés három söntjét és születés utáni sorsukat! Mi a surfactant szerepe, és mi vezet RDS-hez?
13. Határozza meg az indukció, a kompetencia, a morfogén és az organizátor fogalmát! Miben különbözik a totipotens, a pluripotens és a multipotens sejt?
14. Mi a különbség a malformatio, a deformatio, a disruptio és a dysplasia között? Mit jelent a „minden vagy semmi" elv, és mikor a legnagyobb a strukturális rendellenességek kockázata?
15. Ismertesse a valproát, a retinoidok és az alkohol magzati hatásait! Milyen elemekből áll a fogamzás előtti megelőzés?

7 Részletes fejlődéstan – Organogenezis

Mozgásszervek – vérképzés és keringési szervek – nyirokrendszer – légzőszervek – emésztőszervek – endokrin rendszer – vizeletképző és elvezető rendszer – nemi szervek – idegrendszer – érzékszervek – fejlődési rendellenességek és perinatális vonatkozások

Az általános fejlődéstan törvényszerűségei – az indukció, a determináció, a sejtmigráció és az apoptózis – mind az egyes szervrendszerek kialakulásában érvényesülnek. Az organogenezis (szervfejlődés) a harmadik embrionális héten kezdődik és döntő részben a nyolcadik hétre befejeződik; a fetális periódus elsősorban növekedés és funkcionális érés. A szervtelepek kialakulásának ideje az egyes rendszerek legkritikusabb teratogén-érzékenységi ablaka: ebben az időszakban az ártalom specifikus szervi rendellenességet okoz. A fejezet az egyes szervrendszereket fejlődésük sorrendjében, modern molekuláris és klinikai összefüggésekben tárgyalja.

7.1 A mozgásszervek fejlődése

A mozgató szervrendszer kialakulása a csontok, porcok, ízületek, izmok, inak és szalagok összehangolt fejlődésének eredménye. A szövetek telepeinek létrejöttét, alakját és kapcsolatát sejtvándorlási folyamatok, helyi jelátviteli rendszerek, valamint később a fejlődő izmok működéséből származó mechanikai hatások együttesen szabályozzák.

A csont- és porctelepek mesenchymalis sejtsűrűsödésekből, úgynevezett kondenzációkból alakulnak ki. A mesenchyma embrionális szövettípus, amely többféle sejteredettel rendelkezhet: a törzsben és a végtagokban túlnyomórészt mesodermalis, a fej területén jelentős részben velőléc-eredetű.

EMBRIONÁLIS EREDET	A MOZGATÓ SZERVRENDSZER FŐ SZÁRMAZÉKAI
Paraxialis mesoderma, ezen belül a somiták sclerotomája	Csigolyák, bordák, a csigolyaközi porckorongok annulus fibrosusa
A somiták dermomyotomájának izomképző sejtjei	A törzs és a végtagok vázizomzatának döntő része
Az oldallemez szomatikus mesodermája	A végtagváz és a végtagok kötőszövetének jelentős része, valamint a sternum
Cranialis velőléc és fejmesoderma	A koponya különböző csontjai és kötőszöveti elemei
Chorda dorsalis	A nucleus pulposus fejlődési előalakja

A vázrendszer alapvető elrendeződése az embrionális szakaszban kialakul, de a csontosodás, a növekedés és a szöveti átépülés a fetális életben, majd születés után is folytatódik.

A fejezetben szereplő embrionális időpontok a megtermékenyítéstől számított fejlődési kort jelölik. A szülészeti várandóssági kor ennél megközelítőleg két héttel több.

7.1.1 A csontszövet kialakulása és a csontosodás

A csontszövet kialakulása, az osteogenesis magában foglalja a csontképző sejtek differenciálódását, a szerves csontmátrix termelését, mineralizációját és a kialakult szövet átépülését. A csontosodásnak két alapvető útja van: a közvetlen, intramembranózus és a porctelepet felváltó, endochondralis csontosodás.

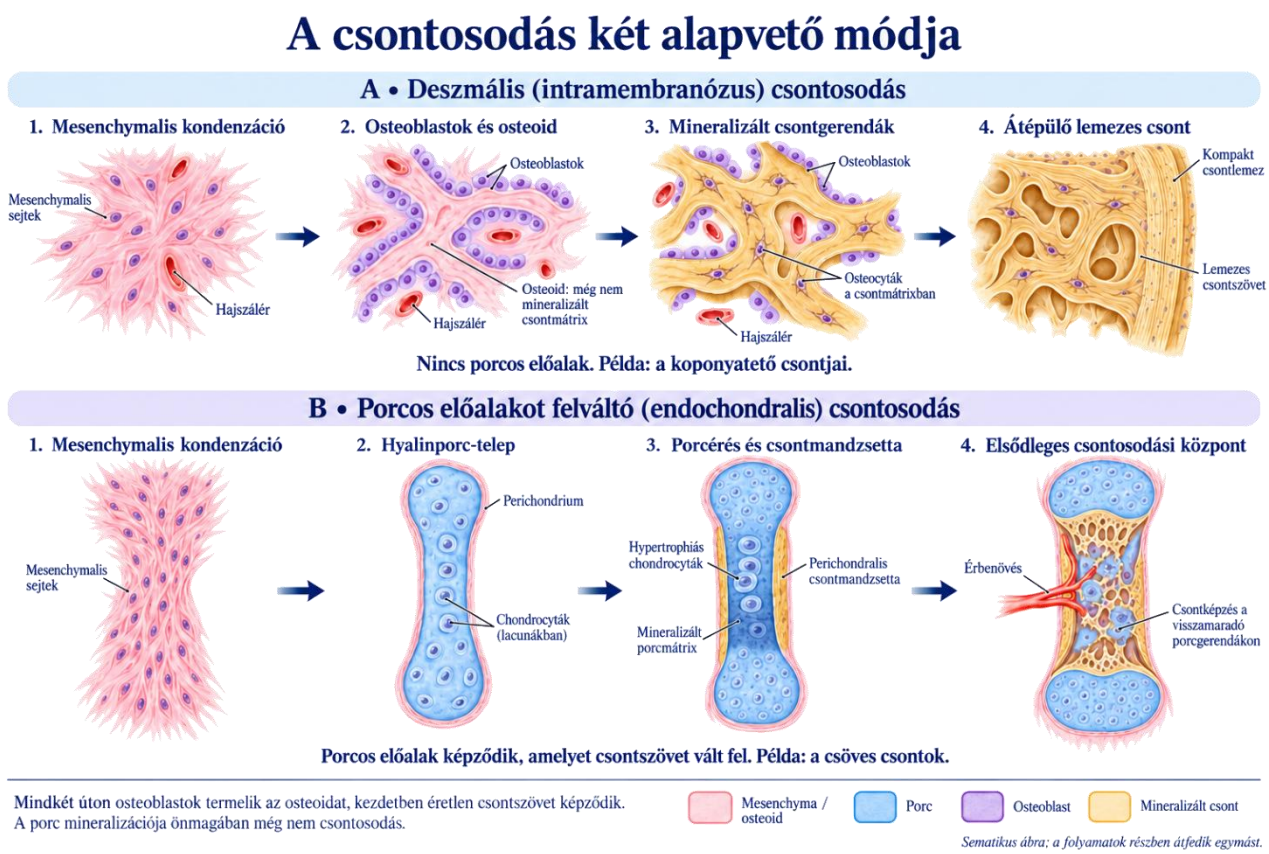
A két folyamat eltérő előalakból indul, de mindkettőben osteoblastok termelik a csont szerves alapállományát, az osteoidot. Ennek fő rostos összetevője az I. típusú kollagén; mineralizációja során kalcium-foszfát-kristályok rakódnak le benne. A mátrixba beépülő osteoblastok egy része osteocytává differenciálódik. Az osteoclastok ezzel szemben haematopoietikus, monocyta–macrophag sejtvonalból származó, többmagvú sejtek, amelyek a mineralizált szövet lebontásában vesznek részt. A csontképzés és a csontlebontás együtt alakítja ki a növekvő csont szerkezetét.

7.1.1.1 *Deszmális, intramembranózus csontosodás*

Intramembranózus csontosodáskor a mesenchymalis kondenzáció sejtjei porcos köztes állapot nélkül differenciálódnak osteoblastokká. A csontosodási központokban termelt osteoid mineralizálódik, és csontgerendák alakulnak ki. Ezek összekapcsolódásával kezdetben rendezetlen rostállományú, éretlen csontszövet képződik.

A csonttelepet körülvevő mesenchymából periosteum, azaz csonthártya fejlődik. A csontgerendák közötti terekbe erek és csontvelői sejtek kerülnek. A kezdeti csontszövet később átépül, és rendezett lemezes csont váltja fel. Az osteonok az érett compact csont szerkezeti egységei; nem a deszmális csontosodás elsődleges termékei.

Így fejlődik a koponyatető csontjainak nagy része, több arckoponyacsont és a mandibula jelentős része. A clavicula



7.1. ábra: A csontosodás két alapvető módja. ***A:*** *Deszmális, intramembranózus csontosodáskor a mesenchymalis kondenzáció sejtjei porcos köztes állapot nélkül differenciálódnak osteoblastokká. Az általuk termelt osteoid mineralizálódásával csontgerendák képződnek; a kezdeti éretlen csontszövet később lemezes csonttá épül át.* ***B:*** *Endochondralis csontosodáskor először hyalinporc-telep alakul ki. A diaphysis területén a chondrocyták hypertrophiássá válnak, a porcmátrix mineralizálódik, és a telep körül perichondralis csontmandzsetta képződik. Az érbenövést követően a mineralizált porc részben lebomlik, a visszamaradó porcgerendák felszínére pedig osteoblastok raknak le csontmátrixot, létrehozva az elsődleges csontosodási központot. Mindkét folyamatban osteoblastok termelik az új csontszövetet; a porc mineralizációja önmagában még nem csontosodás. Az ábra sematikus, a bemutatott folyamatok részben átfedik egymást.*

csontosodásában is meghatározó az intramembranózus folyamat, de fejlődése porcos elemeket is magában foglal.

7.1.1.2 *Porcos előalakot felváltó, endochondralis csontosodás*

A csontváz nagy része, köztük a csöves csontok, a csigolyák és a koponyaalap számos eleme porcos előalakból fejlődik. A mesenchymasejtek először chondroblastokká differenciálódnak, majd létrehozzák a későbbi csont alakját megközelítő hyalinporc-telepet.

A csöves csont diaphysisének megfelelő régióban a porcsejtek hypertrophiássá válnak, és a porcmátrix mineralizálódik. Ezzel párhuzamosan a telep körüli perichondrium osteogen tulajdonságot vesz fel, és a diaphysis körül csontmandzsetta képződik. Ez a külső, perichondralis csontképzés közvetlen csontosodással történik.

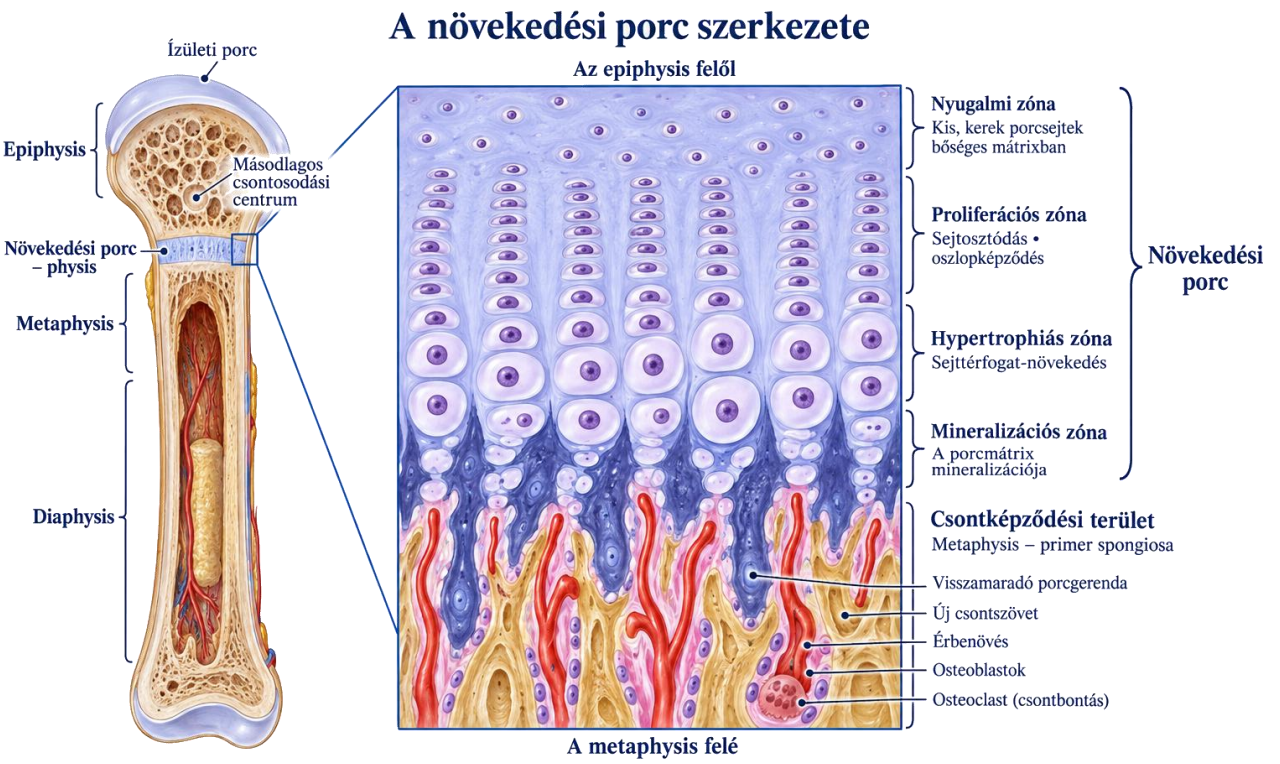
Az erek benövésével csontképző elősejtek és a mineralizált mátrix bontásában részt vevő sejtek jutnak a telep belsejébe. A mineralizált porc részben lebomlik; a visszamaradó porcgerendák felszínére osteoblastok raknak le csontmátrixot. Létrejön az elsődleges csontosodási központ. A további csontképzés és resorptio során kialakul a velőüreg és a csont belső gerendarendszere.

A porc mineralizációja tehát önmagában még nem csontosodás: a mineralizált porcmátrixot újonnan képződő csontszövet váltja fel.

7.1.1.3 *Csontosodási központok és növekedési porc*

A diaphysis elsődleges csontosodási központját az epiphysisek másodlagos csontosodási központjai követik. Megjelenésük csontonként eltérő: egyesek már a fetális élet végén, sok más központ csak születés után válik felismerhetővé.

A növekedésben lévő csöves csont epiphysise és metaphysise között porclemez marad fenn: ez az epiphysisporc, más néven növekedési porc vagy physis. Az ízfelszíneken ettől elkülönülten ízületi porc marad meg.



7.2. ábra: A növekedési porc szerkezete és szerepe a csont hossznövekedésében. A növekedési porc (physis) az epiphysis és a metaphysis között helyezkedik el. Az epiphysis felől a metaphysis irányába haladva nyugalmi, proliferációs, hypertrophiás és mineralizációs zóna különíthető el. A proliferációs zónában az osztódó chondrocyták hosszanti oszlopokba rendeződnek, majd térfogatuk jelentősen megnő, és a porcmátrix mineralizálódik. A metaphysis felől erek nőnek be, a mineralizált porc részben lebomlik, a visszamaradó porcgerendák felszínére pedig osteoblastok raknak le új csontmátrixot. Így alakul ki a primer spongiosa, amely később átépül. A hossznövekedést a porcsejtek proliferációja, hypertrophiája és mátrixtermelése biztosítja, miközben a metaphysis felől a porcot folyamatosan csontszövet váltja fel. A porc mineralizációja önmagában még nem csontosodás. Sematikus ábra; a zónák közötti átmenetek fokozatosak.

A növekedési porcban az epiphysis felől a metaphysis irányába nyugalmi, proliferációs és hypertrophiás porcsejtterületek, majd a mineralizáció és a csonttal történő helyettesítés régiója követhető. A porcsejtek osztódása és térfogatnövekedése, valamint a porcmátrix termelése biztosítja a hossznövekedés alapját. A csont vastagodása ezzel szemben elsősorban felszíni, appozicionális csontképzéssel történik.

A növekedési porcok záródása a pubertás végéhez kapcsolódik, de időpontja csontonként, nemenként és egyénenként eltér. Ezért nem adható meg minden csontra érvényes, egységes záródási életkor. A korai, teljes vagy részleges záródás az érintett csont rövidülését, illetve tengelyeltérését okozhatja.

Klinikai vonatkozás – achondroplasia

Az achondroplasia az FGFR3 gén aktiváló patogén variánsaihoz kapcsolódó, autoszomális domináns csontváz-dysplasia; az esetek többsége újonnan kialakult variáns következménye. A fokozott FGFR3-jelátvitel megzavarja a növekedési porc működését és az endochondralis csontfejlődést. Jellemző a végtagok aránytalan, főként proximalis rövidülése, a rövid ujjak, a relatíve nagy fej és a középarc fejletlensége. A gerinc, a medence és a koponyaalap is érintett lehet, többek között gerinccsatorna- és foramen magnum-szűkülettel. A koponya és a törzsváz fejlődése tehát nem tekinthető normálisnak pusztán azért, mert egyes csontok intramembranózusan képződnek. Az eltérés a meglévő vázelemek növekedési zavara, nem azok hiánya.

7.1.2 A gerinc és a mellkasváz fejlődése

7.1.2.1 A csigolyák mesenchymalis előalakja

A csigolyák a paraxialis mesodermából kialakuló somiták sclerotomájából származnak. A sclerotomasejtek a gerinchúr és a velőcső köré vándorolnak: a gerinchúr körül a csigolyatestek, a velőcső körül a csigolyaívek mesenchymalis telepei szerveződnek.

A chorda dorsalis tengelyképző és jeladó struktúra; nem belőle képződnek a sclerotomák. Az általa és a velőcső ventralis részéből kibocsátott jelzések ugyanakkor fontosak a környező sejtek differenciálódásában.

7.1.2.2 Újraszelvényeződés és a porckorong kialakulása

A resegmentatio során egy sclerotoma caudalis fele az alatta elhelyezkedő sclerotoma cranialis felével egyesül. Egy csigolyatest így két szomszédos ősszelvény sejtjeiből épül fel. A myotomák eredeti szelvényes elrendeződésükhöz kapcsolódva áthidalják a kialakuló csigolyaközti területeket, ami lehetővé teszi a szomszédos csigolyák egymáshoz viszonyított mozgatását.

A csigolyaközi porckorong külső rostos gyűrűje, az annulus fibrosus sclerotoma-eredetű. A nucleus pulposus a chorda dorsalisból fejlődik; a csigolyatestek területén a gerinchúr fokozatosan visszafejlődik.

7.1.2.3 Porcosodás, csontosodás és születés utáni fejlődés

A mesenchymalis csigolyatelepekben porcosodási központok jelennek meg, majd az embrionális szakasz végén és a korai fetális időszakban megindul a csontosodás. Egy tipikus csigolyában három elsődleges csontosodási központ különíthető el: egy a testben, egy-egy pedig a két ívfélben.

Születéskor a csontos részeket még porcos összeköttetések választják el. Az ívfelek és a csigolyatesttel fennálló kapcsolataik csontos egyesülése több éven át tartó folyamat. Az ívfelek rendszerint az első néhány életévben, az ívek és a test közötti összeköttetések többnyire óvodáskorban csontosodnak össze. Az időpontok gerincszakaszonként eltérnek; az atlas és az axis fejlődése különösen összetett. A pubertás körül másodlagos csontosodási központok is megjelennek.

A mellkasi és keresztcsonti görbület az elsődleges gerincgörbület része. A nyaki és ágyéki lordosis főként születés után, a fejtartás, az állás és a járás fejlődésével válik kifejezetté.

7.1.2.4 A bordák és a sternum

A bordák a mellkasi sclerotomák costalis nyúlványaiból fejlődnek, porcos telepük később részben elcsontosodik. Elülső végükön bordaporc marad fenn. A sternum ettől eltérő eredetű: a ventralis testfal szomatikus oldallemez-mesodermájában megjelenő páros sternumtelepek a középvonalban egyesülnek.

Klinikai vonatkozás – csigolyafejlődési rendellenességek és spinalis dysraphismus

A csigolyák képződési vagy szegmentációs zavara félcsigolyát, összenőtt csigolyákat és congenitalis scoliosist eredményezhet. Ezeket meg kell különböztetni a velőcső, a gerincvelő és a fedőszövetek fejlődési rendellenességeitől.

A spina bifida megnevezés különböző súlyosságú eltérésekre használatos. Az izolált spina bifida occulta bőrrel fedett csigolyaívhiány, amely gyakran tünetmentes, és nem jelent szükségszerűen idegszöveti károsodást. A zárt spinalis dysraphismusok között ugyanakkor idegrendszeri következményekkel járó formák is vannak.

Meningocele esetén a gerincvelőburkok és a liquor, myelomeningocele esetén idegszövet is részt vesz az előboltosuló képletben. Utóbbihoz alsó végtagi motoros és érzészavar, valamint hólyag- és bélműködési zavar társulhat. A nyitott formák kialakulása összefügg a neurulatio zavarával; nem vezethető vissza pusztán a csigolyaívek későbbi csontos egyesülésének elmaradására.

A prenatális felismerés alapvető eszköze az ultrahangvizsgálat. Az anyai szérum vagy a magzatvíz AFP-szintje nyitott rendellenességben emelkedhet, de nem specifikus, és zárt eltérésben normális is lehet.

A perikoncepcionális folsavpótlás csökkenti számos velőcsőzáródási rendellenesség kockázatát, de nem előzi meg valamennyi esetet. Átlagos kockázat mellett napi 400 µg ajánlott; meghatározott fokozott kockázat esetén, orvosi javaslatra nagyobb adag szükséges. A NICE irányelve ilyen esetekben napi 5 mg-ot javasol a fogamzás tervezésétől a várandósság első 12 hetében. A hazai gyakorlatban az alkalmazandó protokoll az irányadó.

7.1.3 A koponya fejlődése

7.1.3.1 Sejteredet és szerkezeti felosztás

A koponya fejlődésében a cranialis velőlécből származó ectomesenchyma és a mesoderma egyaránt részt vesz. Az agyat körülvevő neurocranium koponyatetőre és koponyaalapra, míg az arc vázát alkotó rész viscerocraniumra különíthető el.

A koponya egészére nem érvényes egyetlen kötőszövetes–porcos–csontos fejlődési sor. A koponyatető csontjai nagyrészt intramembranózus csontosodással keletkeznek; a koponyaalap jelentős része porcos telepből, a chondrocraniumból fejlődik endochondralis csontosodással. Egyes csontok több, eltérő eredetű és eltérően csontosodó részből állnak.

A növekvő agy, az agyburkok és a koponyacsontok fejlődése szorosan összefügg. A varratokban fennmaradó kötőszövet és a koponyaalap porcos növekedési területei lehetővé teszik a koponya méretének és alakjának változását.

7.1.3.2 A viscerocranium és a garatívek

Az arcváz jelentős része a frontonasalis régióba és a garatívekbe vándorló velőlécsejtekből származik. Az első garatív maxillaris és mandibularis nyúlványai fontos szerepet töltenek be az állcsontok kialakulásában.

A mandibula túlnyomórészt a Meckel-porc mellett elhelyezkedő mesenchymában, intramembranózus csontosodással fejlődik. Nem a Meckel-porc teljes elcsontosodásának eredménye; fejlődéséhez másodlagos porcok is hozzájárulnak.

A garatívek klasszikus vázszármazékai közül:

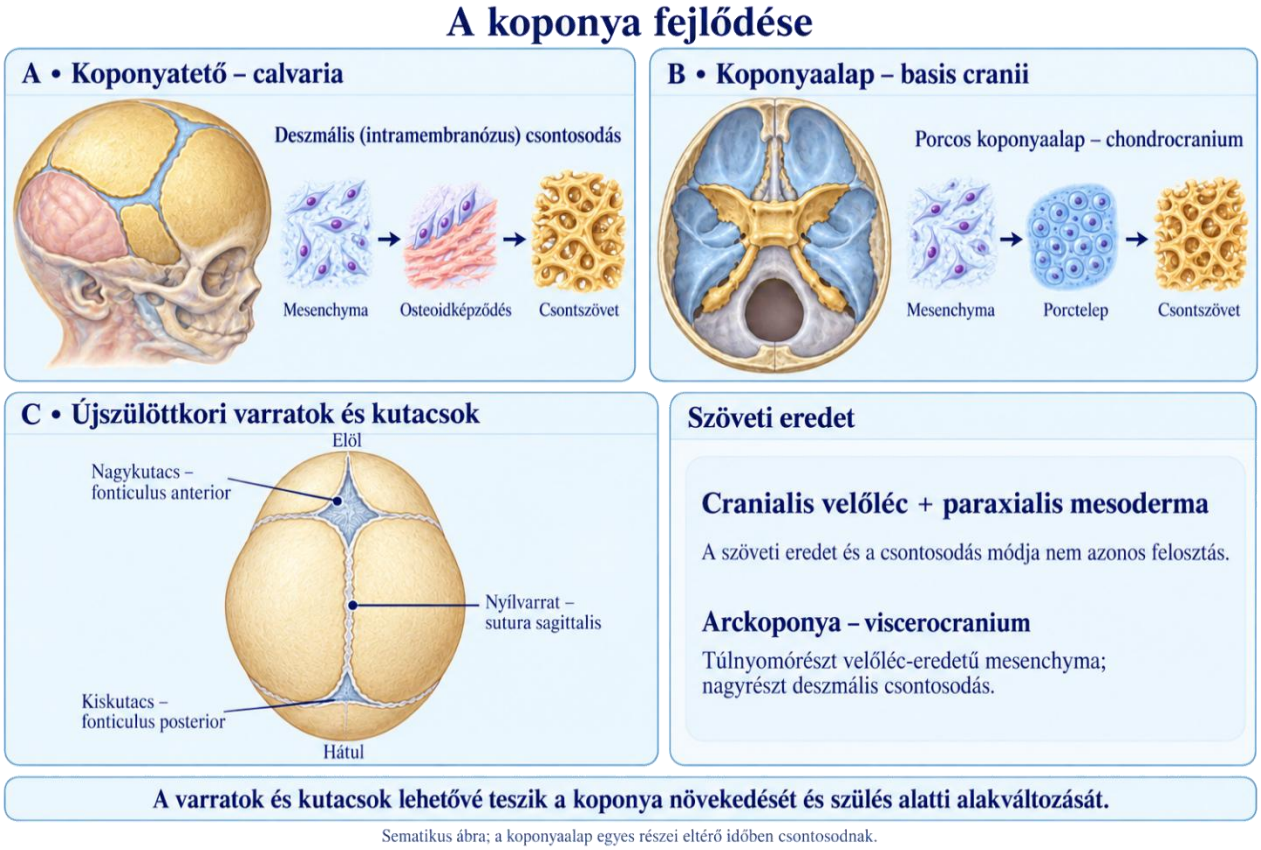
- az első ívhez kapcsolódik a malleus és az incus;
- a második ívhez a stapes jelentős része, a processus styloideus, a ligamentum stylohyoideum, valamint a nyelvcsont kisszarva és testének felső része;
- a harmadik ívhez a nyelvcsont nagyszarva és testének alsó része.

E felsorolás a fő fejlődési kapcsolatokat foglalja össze; az egyes képletek sejteredete részleteiben összetettebb lehet. A garatívek izmai mesodermalis eredetűek, ezért eredetüket nem szabad összemosni az ívek velőléc-eredetű váz- és kötőszöveti elemeivel.

7.1.3.3 Varratok és kutacsok

A koponyatető növekvő csontjai között kötőszövetes varratok, találkozási helyeiken tágabb membránós területek, kutacsok maradnak fenn. Az újszülött koponyáján hat fő kutacs különíthető el: egy elülső, egy hátulsó, valamint páros sphenoidalis és mastoideus kutacs.

Az elülső kutacs, a fonticulus anterior a homlok- és falcsontok között elhelyezkedő rombusz alakú terület; záródása többnyire a második életévben történik, jelentős egyéni változatossággal. A hátulsó kutacs, a fonticulus posterior háromszögletű, és rendszerint az első két–három hónapban záródik. A kutacs záródása nem jelenti a környező koponyavarratok teljes elcsontosodását.



Sematikus ábra; a koponyaalap egyes részei eltérő időben csontosodnak.

*7.3. ábra: A koponya fejlődése: szöveti eredet, csontosodás és újszülöttkori viszonyok. **A:** A koponyatető (calvaria) csontjai deszmális, intramembranózus csontosodással képződnek: a mesenchymából differenciálódó osteoblastok porcos köztes telep nélkül termelnek osteoidot, amely mineralizálódik. **B:** A koponyaalap jelentős része porcos telepből, a chondrocraniumból fejlődik endochondralis csontosodással. A koponya kialakulásában cranialis velőléc-eredetű és paraxialis mesodermalis sejtek egyaránt részt vesznek; a szöveti eredet nem azonos a csontosodás módjával. Az arckoponya túlnyomórészt velőléc-eredetű mesenchymából, nagyrészt deszmális csontosodással képződik. **C:** Az újszülött koponyatetőjének csontjai között kötőszövetes varratok és kutacsok maradnak. Felülnézetben a rombusz alakú nagykutacs, a háromszögletű kiskutacs és a falcsontok közötti nyílvarrat látható. E kötőszövetes területek biztosítják a növekvő agyhoz való alkalmazkodást és a szülés alatti átmeneti koponyakonfigurációt (molding). Sematikus ábra; az egyes csontok fejlődési üteme eltérő.*

Szülészeti jelentőség

A koponyacsontok közötti rugalmas összeköttetések lehetővé teszik a fej átmeneti alakváltozását (molding), a szülőcsatornán való áthaladáskor. A nagykutacs, a kiskutacs és a nyílvarrat tapintása támpontot ad a magzati fej helyzetének és tartásának megítéléséhez. Ez az alkalmazkodás a csontok egymáshoz viszonyított elmozdulásán alapul.

Klinikai vonatkozás – craniosynostosis

Craniosynostosisban egy vagy több koponyavarrat idő előtt elcsontosodik. Az érintett varratra merőleges növekedés gátolt, más irányokban kompenzatorikus növekedés következhet be. A sagittalis varrat synostosisa jellegzetesen hosszú, keskeny koponyát, scaphocephaliát okoz.

Az eltérés lehet izolált vagy szindróma része. Egyes szindrómák az FGF-receptorok jelátviteli zavarához kapcsolódnak; az Apert- és a Crouzon-szindróma rendszerint FGFR2-variánsokkal függ össze. Intracranialis nyomásfokozódás kialakulhat, de nem minden esetben van jelen. A craniosynostosist el kell különíteni a varratzáródás nélküli, helyzeti koponyaaszimmetriától.

7.1.4 Az izomzat fejlődése

A vázizomzat döntő része a somiták dermomyotomájának izomképző sejtjeiből fejlődik; a fej és a nyak izmainak nagy része a garatívek és a fej mesodermájából származik. A szívizomzat és a zsigerek simaizomzatának nagy része a splanchnicus mesodermából alakul ki. A myoblastok összeolvadásával sokmagvú izomrostok jönnek létre; mellettük szatellitasejtek maradnak fenn, amelyek a születés utáni növekedés és regeneráció forrásai. Az izmok megőrzik eredeti szelvényük beidegzését.

Congenitalis izmos torticollis: *a musculus sternocleidomastoideus rövidülése és kötőszövetes átalakulása miatt a fej az érintett oldal felé dől, az áll az ellenoldalra fordul. Hátterében méhen belüli kényszertartás és szülési sérülés egyaránt szerepet játszhat. Korai gyógytornával többnyire rendeződik; tartós esetben műtét jöhet szóba.*

7.2 A vér és a keringési szervek fejlődése

A keringési rendszer az embrió egyik legkorábban működésbe lépő szervrendszere. A növekvő test oxigén- és tápanyagigényét a diffúzió önmagában egyre kevésbé képes kielégíteni, ezért már a harmadik fejlődési héten megindul a vérsejtek, az erek és a szív telepeinek kialakulása. A szívcső összehúzódásai körülbelül a megtermékenyítést követő 22–23. napon kezdődnek, és a negyedik héten létrejön a véráramlás az összekapcsolódó érhálózatokban. A korai szívműködés tehát jóval megelőzi a négyüregű szív végleges szerkezetének kialakulását.

A vér és a keringési szervek fejlődése három, egymással szorosan összefüggő folyamatot foglal magában:

- **Haematopoiesis:** a vér alakos elemeinek képződése.
- **Érképződés:** az első érhálózatok létrejötte, majd növekedése és átépülése.
- **Szívfejlődés:** a szívtelep kialakulása, a szívcső formálódása, majd üregeinek, billentyűinek és kiáramlási pályáinak elkülönülése.

A vérképző sejtek és az érbelhártyát alkotó endothelsejtek fejlődése közös mesodermalis előzményekhez kapcsolódik. Kapcsolatuk később is közvetlen: egyes speciális endothelsejtekből vérképző elődsejtek keletkeznek. Ez azonban nem jelenti azt, hogy minden vérképző szerv helyi mesenchymasejtjei újonnan vérsejtekké alakulnának. A későbbi vérképzési helyeket nagyrészt máshol keletkezett, a keringéssel odajutó elődsejtek és őssejtek népesítik be.

A fejezetben feltüntetett embrionális időpontok – eltérő jelölés hiányában – a megtermékenyítéstől számított fejlődési kort jelentik. A szülészeti várandóssági kor ehhez képest körülbelül két héttel több.

7.2.1 A vérképzés fejlődése

7.2.1.1 A vérképzés fejlődési hullámai

A vérképzés nem egyszerűen ugyanannak a folyamatnak a szikzacskóból a májba, majd a csontvelőbe történő áthelyeződése. Több, időben átfedő sejtképzési hullám indul el, amelyek eltérő tulajdonságú elődsejteket és vérsejteket hoznak létre.

Az első, **primitív vérképzési hullám** az embrió korai szükségleteit elégíti ki. Ezt további erythroid és myeloid elődsejteket létrehozó hullámok követik. Végül megjelennek a tartós önmegújulásra és több vérsejtvonal létrehozására képes **haematopoietikus őssejtek** (*hematopoietic stem cells*, HSC-k), amelyek a későbbi, egész életen át fennmaradó vérképzés alapját adják. A „definitív" vérképzés ezért nem kizárólag a születés utáni vérképzést jelenti.

7.2.1.2 A szikzacskó vérképzése

Az első vérsejtek a harmadik fejlődési héten, a szikzacskó falának extraembryonalis mesodermájában megjelenő **vérszigetekben** (*insulae sanguineae*) képződnek. A vérszigetekben a vérképző és az endothelialis sejtek fejlődése térben szorosan összekapcsolódik; az érkezdemények összeköttetéseiből korai érhálózat alakul ki.

A primitív erythroid sejtek nagy méretűek, és kezdetben magvas erythroblastokként kerülnek a keringésbe. Mellettük korai macrophag-elődök és megakaryocyta-vonalú sejtek is megjelennek. A szikzacskó tehát nem kizárólag vörösvérsejteket termel. A későbbi szikzacskóeredetű elődsejtek egy része a fejlődő máj benépesítésében is részt vesz.

A primitív erythroid sejtek magvas állapota nem feltétlenül végleges: emberben is kimutatták későbbi magkivetésüket, amelyhez a korai placenta mikrokörnyezete hozzájárulhat. Megnevezésükre a **primitív erythroblast** kifejezés egyértelműbb, mint a történeti „megaloblast", amely a klinikai haematológiában kóros érési folyamatot is jelöl.

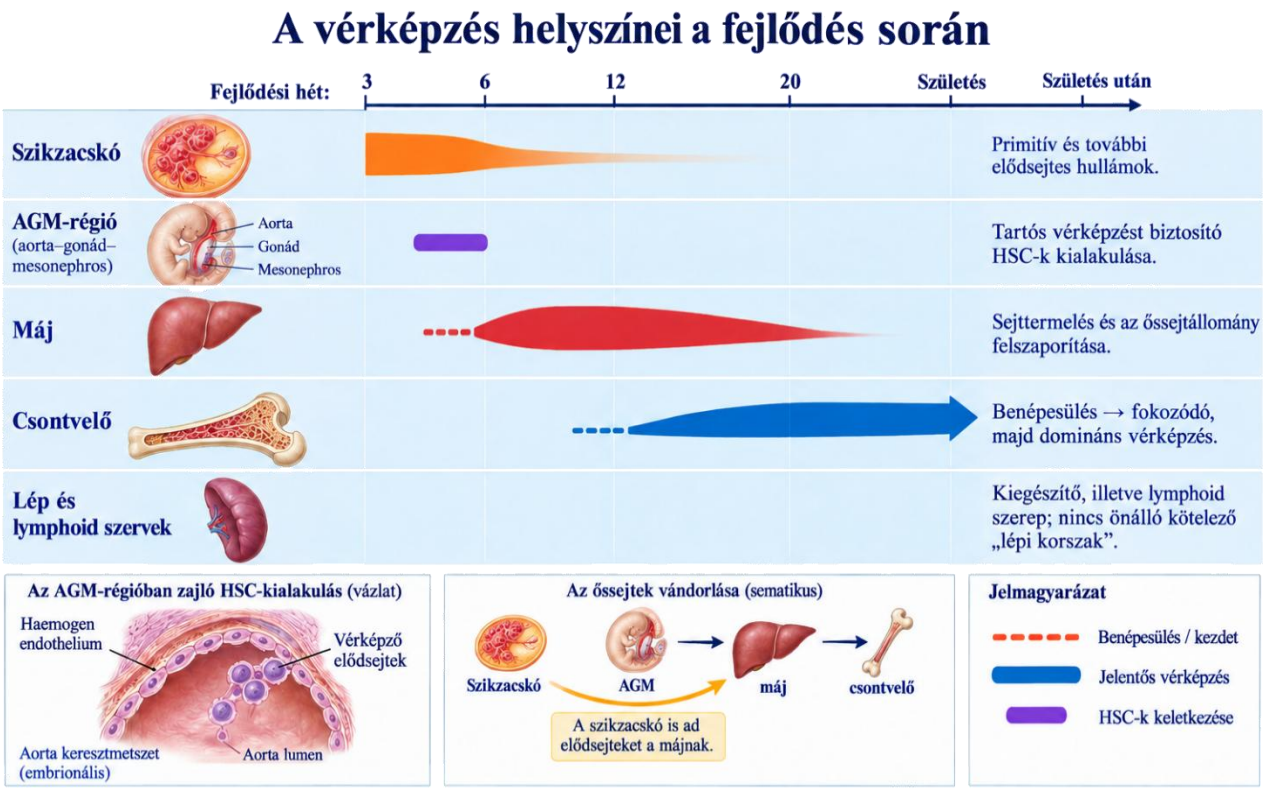
7.2.1.3 A tartós vérképzést biztosító őssejtek kialakulása

A negyedik–hatodik fejlődési hét körül fontos vérképző terület az **aorta–gonad–mesonephros régió**, röviden **AGM-régió**. Ez a dorsalis aorta, az ivarmirigytelepek és az ősvese környezetét foglalja magában.

A dorsalis aorta falának speciális, **haemogen endothelsejtjei** endothelialis–haematopoietikus átmenettel vérképző sejteket hoznak létre. Az itt kialakuló sejtek között jelennek meg a hosszú távú vérképzés fenntartására képes HSC-k. Ezek a keringésbe jutva más szervekbe, elsősorban a májba vándorolnak. Az AGM-régió jelentősége tehát elsősorban az őssejtek létrehozásában áll; nem ez lesz a magzat nagy tömegű vérsejttermelésének fő helye.

7.2.1.4 A máj vérképző szerepe

A máj vérképzése a második fejlődési hónapban, megközelítőleg az ötödik–hatodik héttől bontakozik ki. A szervet



7.4. ábra: A vérképzés helyszínei és egymást átfedő fejlődési hullámai. A vérképzés a harmadik fejlődési héten a szikzacskó vérszigeteiben kezdődik. Az AGM-régió haemogen endotheliumából később a tartós vérképzést megalapozó haematopoietikus őssejtek (HSC-k) keletkeznek. A fejlődő májat több forrásból származó vérképző sejtek népesítik be; itt jelentős versejttermelés és az őssejtállomány felszaporodása zajlik. A csontvelő benépesülése körülbelül a tizenegyedik–tizenkettedik fejlődési héttől indul, majd vérképző szerepe fokozatosan meghatározóvá válik, és születés után is fennmarad. A lép nem tekinthető a máji és csontvelői vérképzés közé illeszkedő kötelező, önálló állomásnak. Az alsó részletek a haemogen endotheliumból történő sejtképződést és a sejtvándorlás fő útvonalait szemléltetik. A fejlődési kor a megtermékenyítéstől számítandó; az időtengely nem egyenletes léptékű, a sávok nem mért sejtszámokat ábrázolnak.

benépesítő elődsejtek és őssejtek a máj sajátos mikrokörnyezetében szaporodnak és differenciálódnak. Ezt az őssejteket támogató környezetet **vérképző niche-nek** nevezzük.

A magzati máj hosszú időn át a vérképzés legfontosabb helye. Kiemelkedő az erythropoiesise, de myeloid és megakaryocyta-vonalú sejtek, valamint lymphoid elődsejtek fejlődését is támogatja. Egyúttal a HSC-állomány jelentős felszaporodásának helyszíne.

A definitív erythroid sor sejtjei magvas erythroblastokon keresztül érnek, majd magjukat kivetve reticulocytákká, végül érett erythrocytákká alakulnak. **Mag nélküli definitív vörösvérsejtek már a korai májbeli vérképzés során képződnek; a magkivetés nem a harmadik trimeszterben kezdődik.** A vérképző szervben jelen lévő magvas előalakokat ezért meg kell különböztetni az érett vörösvérsejtektől.

7.2.1.5 *A lép és a lymphoid szervek szerepe*

A lépet a hagyományos leírások átmeneti magzati vérképző szervként említik. Emberben azonban erythroid és myeloid vérképző szerepe jóval korlátozottabb, és kevésbé egyértelműen igazolt, mint a májé vagy a csontvelőé. Nem célszerű ezért önálló, kötelező „lépi korszakot" beiktatni a máji és a csontvelői vérképzés közé. A lép fejlődésében egyre fontosabbá válik a lymphoid sejtek megtelepedése és az immunológiai szerveződés.

A lymphocyták fejlődése részben eltérő útvonalakat követ. A T-sejt-elődök a thymusba vándorolnak, ahol érésük és szelekciójuk zajlik; a B-sejtek fejlődésének korai helyei közé a magzati máj tartozik, majd ebben a csontvelő válik meghatározóvá. A lymphoid fejlődés így nem írható le kizárólag az erythropoiesis helyszíneinek sorrendjével.

7.2.1.6 *A csontvelői vérképzés kialakulása*

A fejlődő csontvelőt körülbelül a tizenegyedik–tizenkettedik fejlődési héttől vérképző ős- és elődsejtek népesítik be. A csontosodással, az erek benövésével és a velői mikrokörnyezet kialakulásával párhuzamosan a vérképzés fokozódik.

A csontvelő a magzati élet második felében fokozatosan átveszi a vezető szerepet, miközben a máji vérképzés csökken. **A csontvelői vérképzés kezdete és dominánssá válása két különböző időpont:** kezdete nem tehető a hetedik intrauterin hónapra. Születés után a vörös csontvelő biztosítja a vér alakos elemeinek döntő részét.

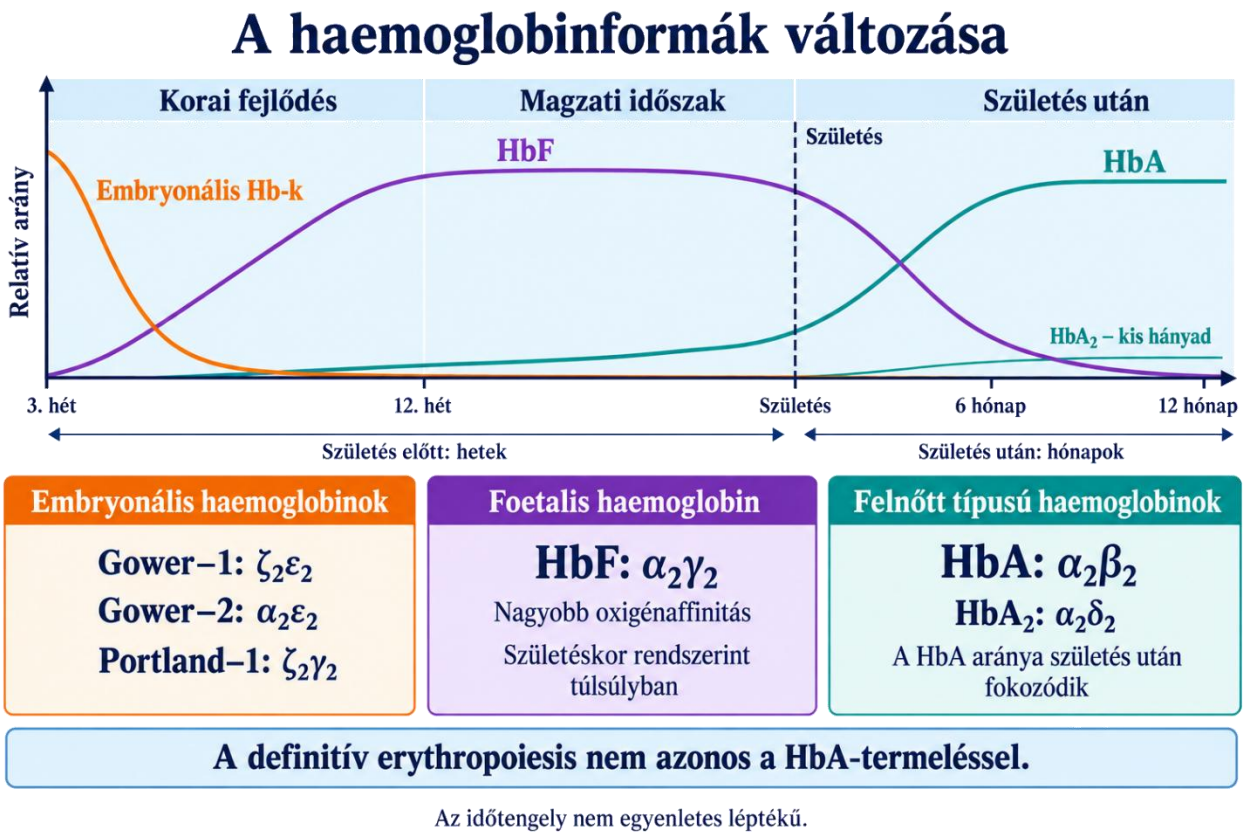
HELYSZÍN	MEGKÖZELÍTŐ IDŐREND	FŐ JELENTŐSÉG
Szikzacskó	A 3. fejlődési héttől	Első, primitív vérsejtek; további erythroid és myeloid elődsejtek
AGM-régió	Főként a 4–6. fejlődési hét körül	A tartós vérképzést megalapozó HSC-k kialakulása
Máj	Az 5–6. fejlődési héttől	Jelentős vérsejttermelés és az őssejtállomány felszaporítása
Csontvelő	Benépesülés körülbelül a 11–12. fejlődési héttől	Fokozatosan dominánssá váló, majd születés után fennmaradó vérképzés

Az időhatárok közelítőek. Az elődsejtek első megjelenése, az aktív sejtképzés kezdete és az adott szerv dominánssá válása nem azonos; a helyszínek működése jelentősen átfedi egymást.

7.2.1.7 *A haemoglobin összetételének változása*

A fejlődés során a vörösvérsejtek által termelt globinláncok aránya is változik. A haemoglobin négy globinláncból álló fehérje; a fejlődési formák eltérő láncösszetételűek.

HAEMOGLOBIN-FORMÁK	GLOBIN-LÁNC-ÖSSZETÉTEL	JELLEMZŐ IDŐSZAK
Hb Gower–1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Korai embryonális élet
Hb Gower–2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Korai embryonális élet
Hb Portland–1	$\zeta_2\gamma_2$	Korai embryonális élet
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	Magzati élet; születéskor még jelentős, rendszerint túlsúlyban lévő forma
HbA	$\alpha_2\beta_2$	Aránya a születés körüli időszakban és azt követően fokozódik
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	A későbbi haemoglobinkészlet kis hányada



7.5. ábra: A haemoglobin összetételének változása a születés előtti és utáni fejlődés során. A korai embryonális haemoglobinformák – Hb Gower–1, Hb Gower–2 és Hb Portland–1 – arányának csökkenésével a foetalis haemoglobin (HbF; $\alpha_2\gamma_2$) válik meghatározóvá. A HbF nagyobb oxigénaffinitása elősegíti az oxigén felvételét a placentában. A felnőtt típusú HbA ($\alpha_2\beta_2$) már születés előtt is termelődik, aránya azonban főként a születést követő hónapokban növekszik, miközben a HbF-é csökken. A HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) a későbbi haemoglobinkészlet kis hányadát alkotja. A globinláncok termelésének változása fokozatos; a definitív erythropoiesis nem azonos a HbA-termeléssel, mivel a magzati definitív vörösvérsejtek jelentős részben HbF-et tartalmaznak. A görbék sematikus tendenciákat, nem pontos százalékértékeket mutatnak. Születés előtt a megtermékenyítéstől számított fejlődési kor, utána a születés óta eltelt idő szerepel.

A HbF tehát foetalis, nem embryonális haemoglobin. Az embryonális–foetalis, majd a foetalis–felnőtt típusú váltás fokozatos génexpressziós változás; nem egyetlen időpontban lezajló csere.

A HbF-et tartalmazó vörösvérsejtek oxigénaffinitása nagyobb, mint a túlnyomórészt HbA-t tartalmazó sejteké. Ebben szerepet játszik, hogy a HbF gyengébben köti a 2,3-biszfoszfoglicerátot. Ez elősegíti az oxigén felvételét a placentában, de az oxigénátadás a parciálisnyomás-különbségtől és az anyai–magzati keringési viszonyoktól is függ.

HbA már a születés előtt is termelődik. A γ-globin termelésének visszaszorulása és a β-globin termelésének fokozódása a születést követő hónapokban folytatódik. **A definitív erythropoiesis nem azonos a HbA-termeléssel:** a magzati definitív vörösvérsejtek jelentős részben HbF-et tartalmaznak.

Klinikai vonatkozás: köldökvér
A születést követően a köldökzsinór és a placenta ereiben visszamaradó vér haematopoietikus ős- és elődsejteket tartalmaz. A megfelelően gyűjtött, vizsgált és fagyasztva tárolt köldökvér egyes haematológiai, immunológiai és örökletes anyagcsere-betegségek kezelésében allogén őssejt-transzplantáció forrása lehet. Felhasználhatóságát többek között a betegség, a HLA-egyezés, a sejtszám és a készítmény minősége határozza meg.
A közösségi adományozást és a családi, magáncélú tárolást meg kell különböztetni. A rutinszerű magántárolás általános „biológiai biztosításként" való ajánlását nem támasztják alá megfelelő bizonyítékok. A saját köldökvér ugyanazt az örökletes genetikai eltérést hordozhatja, illetve bizonyos leukaemiák esetén kóros elődsejteket is tartalmazhat, ezért nem minden betegség kezelésére alkalmas. Ismert családi orvosi indikáció esetén irányított gyűjtés jöhet szóba.
A szülésznő feladata a tárgyilagos tájékoztatás, a helyi lehetőségek és korlátok ismertetése, valamint a beleegyezés és a mintavételi előírások betartása saját kompetenciáján belül. ***A gyűjtés nem veszélyeztetheti az anya vagy az újszülött ellátását, és önmagában nem indokolja az egyébként javasolt késleltetett köldökzsinór-leszorítás elhagyását.***

7.2.2 Az érképződés alapjai és a korai keringés

A vérsejtek megjelenésével párhuzamosan a harmadik fejlődési héten megkezdődik az első érhálózatok kialakulása. Érkezdemények jelennek meg az extraembryonalis mesodermában – többek között a szikzacskó, a testnyél és a chorion területén –, valamint az embrió testén belül. A kezdetben helyileg szerveződő hálózatok összekapcsolódnak egymással és a fejlődő szívvel. Így fokozatosan létrejön az embriót és az extraembryonalis képleteket összekötő keringés.

7.2.2.1 Vasculogenesis: erek kialakulása elődsejtekből

A vasculogenesis során új érkezdemények képződnek endothelialis elődsejtekből, úgynevezett angioblastokból. A mesodermából származó sejtek csoportokba, majd sejtkötegekbe rendeződnek, endothelsejtekké differenciálódnak, és lumen kialakulásával primitív ércsöveket hoznak létre. Az ércsövek összeköttetéseiből kezdetleges érfonat, primer vascularis plexus alakul ki.

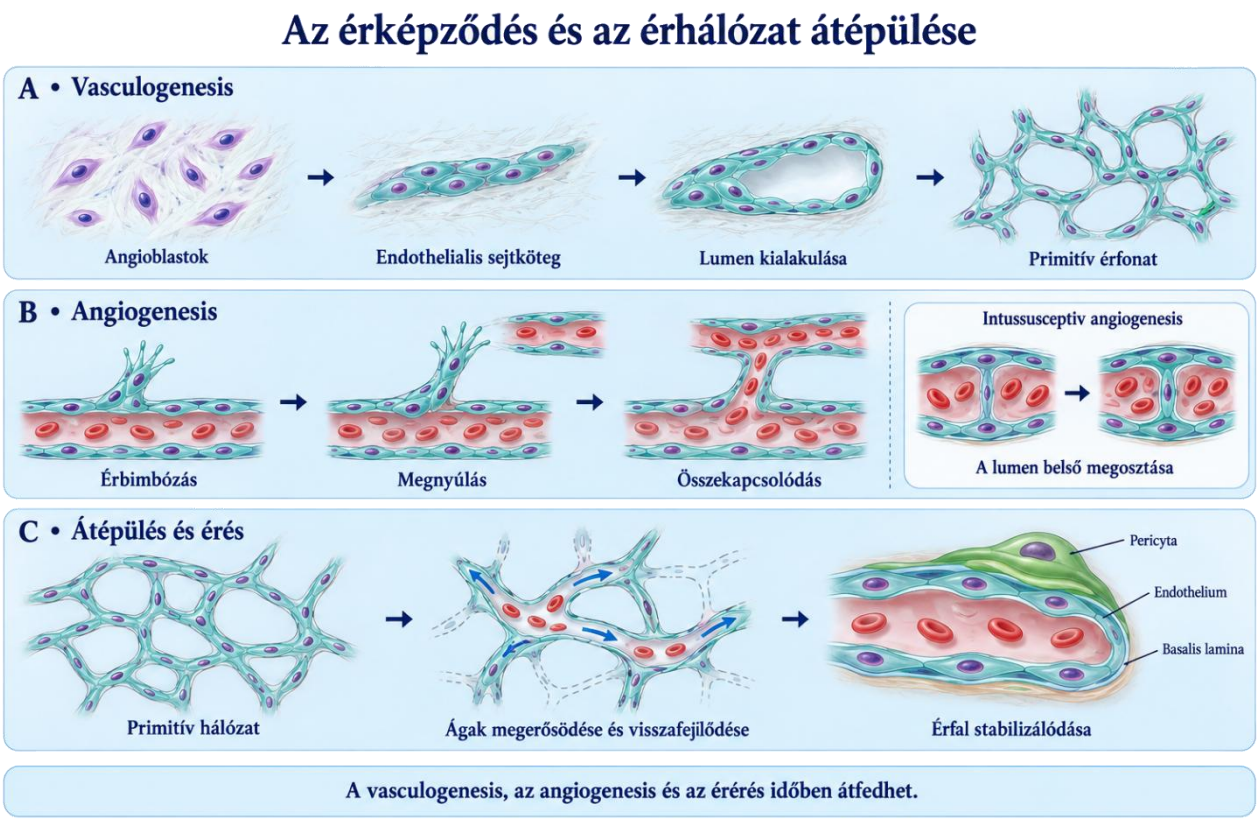
A szikzacskó vérszigeteiben az endothelialis és vérképző sejtek fejlődése szorosan összekapcsolódik. A klasszikus szövettani képben a perifériás sejtek az endothelialis határolásban, a belső sejtek a korai vérsejtképzésben vesznek részt. Ez azonban nem általánosítható úgy, hogy minden ér vérszigetből fejlődik, vagy minden endothelsejt vérsejteket is létrehoz.

7.2.2.2 Angiogenesis: a meglévő érhálózat növekedése

Az angiogenesis már meglévő erekből történő új érképződés. Legismertebb formája a bimbózó angiogenesis, amelyben az endothelsejtek aktiválódnak, vándorolnak és szaporodnak. Az ér falából kinövő sejtnyúlványok és sejtkötegek megnyúlnak, bennük lumen képződik, majd más érkezdeményekkel összekapcsolódva új áramlási útvonalakat hoznak létre.

Az érhálózat a meglévő ér lumenének belső megosztásával is bővülhet. Ezt intussusceptiv angiogenesisnek nevezzük: a lumenbe benyúló szöveti pillérek növekedése és egyesülése révén egy érjáratból két járat alakulhat ki.

SZEMPONT	VASCULOGENESIS	ANGIOGENESIS
Kiindulás	Endothelialis elődsejtek	Már meglévő erek
Alapfolyamat	Sejtek rendeződése és ércsövek kialakulása	Érbimbózás vagy meglévő érjáratok megosztása
Eredmény	Új érkezdemények és primitív érfonatok	Az érhálózat bővülése és új összeköttetések létrejötte



Sematikus ábra; a nyilak a fejlődés menetét, a hálózaton belül a véráramlást jelzik.

HAEMOGLOBINFORMÁK	GLOBINLÁNC-ÖSSZETÉTEL	JELLEMZŐ IDŐSZAK
Hb Gower–1	$\zeta_2\varepsilon_2$	Korai embryonális élet
Hb Gower–2	$\alpha_2\varepsilon_2$	Korai embryonális élet
Hb Portland–1	$\zeta_2\gamma_2$	Korai embryonális élet
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	Magzati élet; születéskor még jelentős, rendszerint túlsúlyban lévő forma
HbA	$\alpha_2\beta_2$	Aránya a születés körüli időszakban és azt követően fokozódik
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	A későbbi haemoglobinkészlet kis hányada

A két folyamat időben átfedhet: az érhálózat kialakulása és továbbépülése nem két élesen elkülönülő fejlődési szakasz.

7.2.2.3 *Az érhálózat szabályozása, átépülése és érése*

Az érképződést a környező szövetek jelzései irányítják. Kiemelt szerepű a **vascularis endothelialis növekedési faktor** (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), amely támogatja az endothelsejtek túlélését, szaporodását és vándorlását. A jelátviteli rendszerek összehangolt működése szabályozza, hol induljon érbimbózás, és milyen elágazó hálózat jöjjön létre.

A primitív érfonat jelentősen **átépül**: egyes szakaszai kitágulnak és megerősödnek, mások visszafejlődnek, az összeköttetések pedig átrendeződnek. A véráramlás megindulása után az endothelsejteket érő mechanikai hatások is befolyásolják ezt a folyamatot. A kialakuló keringés tehát nemcsak használja, hanem alakítja is az érhálózatot.

Az erek stabilizálódásában a környező támasztósejtek, köztük a pericyták és az érfali simaizomsejtek megjelenése, valamint az extracellularis mátrix szerveződése vesz részt. Az endothelialis cső kialakulása ezért még nem jelenti az érett érfal valamennyi rétegének létrejöttét.

7.2.2.4 *Az első érhálózatok összekapcsolódása a szívvel*

Az embrió lefűződése során a páros endocardialis szívcsövek közelednek egymáshoz és egyesülnek. A kialakuló

*7.6. ábra: Az érképződés, az érhálózat átépülése és az érfal érése. **A:** Vasculogenesis során endothelialis elődsejtekből, angioblastokból sejtkötegek, majd lumennel rendelkező érkezdemények képződnek. Összekapcsolódásuk primitív érfonatot hoz létre. **B:** Angiogenesis során már meglévő erekből fejlődnek új érjáratok. A bimbózó forma érbimbózással, megnyúlással és összekapcsolódással jár; az intussusceptiv forma a meglévő lumen szöveti pillérek révén történő megosztását jelenti. **C:** Az átépülés során egyes érágak megerősödnek, mások visszafejlődnek. A véráramlás mechanikai hatásai is alakítják a hálózatot. A pericyták kapcsolódása és a basalis lamina szerveződése hozzájárul a kiserek stabilizálódásához. A bemutatott folyamatok időben átfednek. Sematikus ábra; a fejlődési nyilaktól eltérően az érhálózaton belüli nyilak az áramlási irányt jelölik.*

szívcső vénás és artériás vége összeköttetésbe kerül az érhálózatokkal. A szív összehúzódásai körülbelül a megtermékenyítést követő **22–23. napon** kezdődnek, és a negyedik fejlődési héten megindul a véráramlás. Ekkor a szív még nem négyüregű szerv, és a későbbi nagyerek elrendeződése sem alakult ki.

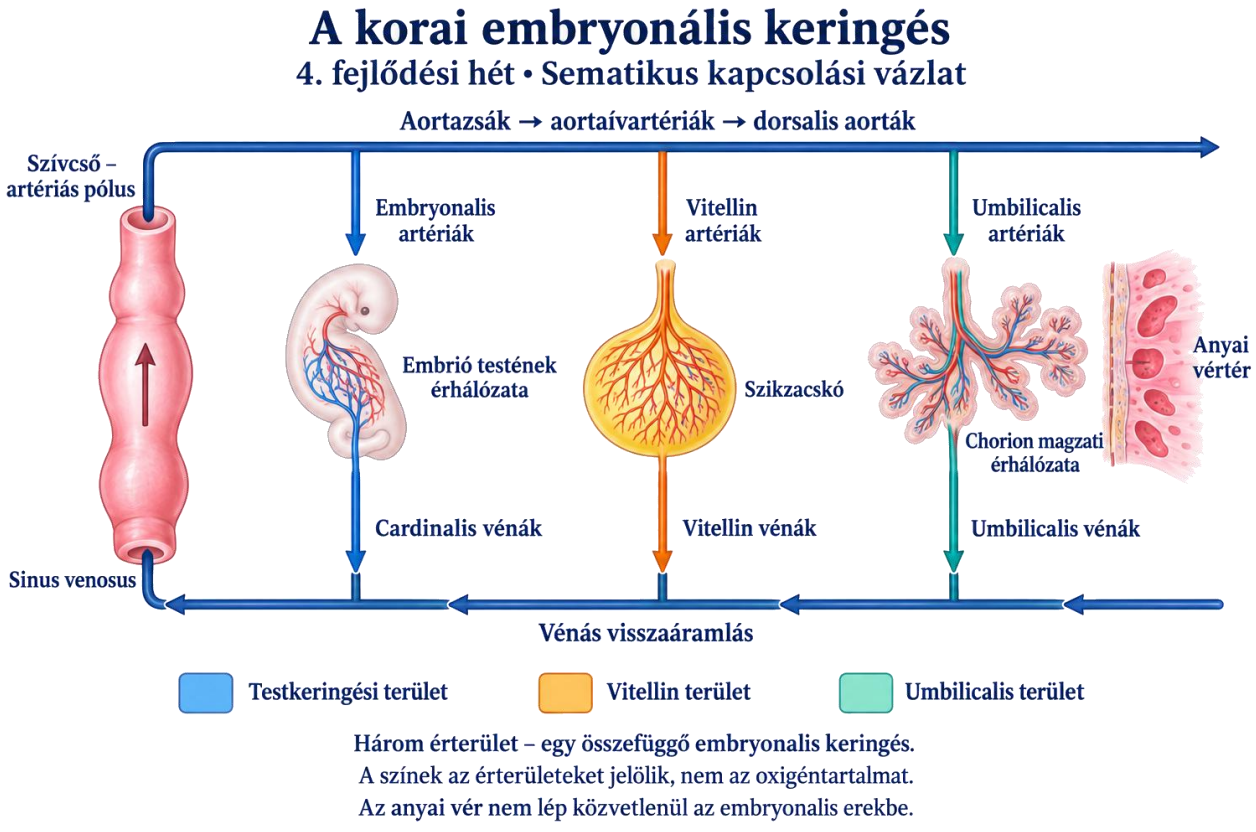
A korai keringésben három, egymással összekapcsolódó terület különíthető el:

KERINGÉSI TERÜLET	FŐ ÉRKAPCSOLATOK	JELENTŐSÉG
Embryonalis, testkeringési terület	Dorsalis aorták és ágaik; cardinalis vénák	Az embrió szöveteinek ellátása és vénás elvezetése
Szikzacskó-, vitellin keringés	Vitellin artériák és vénák	Kapcsolat a szikzacskó érhálózatával
Chorion-, köldöki keringés	Umbilicalis artériák és kezdetben páros umbilicalis vénák	Kapcsolat a fejlődő placenta magzati érhálózatával

A szív artériás végéből a vér az aortazsákon és a kialakuló aortaívartériákon keresztül jut a dorsalis aortákba, majd azok ágaiba. A vénás vér a vitellin, az umbilicalis és a közös cardinalis vénákon át tér vissza a szív vénás pólusához, a **sinus venosushoz**. E kezdetben nagyrészt páros érképletek később kiterjedt átépülésen mennek keresztül.

A három terület **egyetlen összefüggő embryonalis keringés része**. A placenta magzati erei a köldöki ereken keresztül ehhez a rendszerhez kapcsolódnak; az anyai vér nem közvetlenül a magzati erekbe áramlik. Az artéria és a véna elnevezése az áramlás szívhez viszonyított irányát jelöli, nem a vér oxigéntartalmát.

Az érhálózat és a szív fejlődése ettől kezdve kölcsönösen befolyásolja egymást. A következő alfejezet a szívtelep kialakulásától a szívcső formálódásán át a szív üregeinek és kiáramlási pályáinak elkülönüléséig követi ezt a folyamatot.



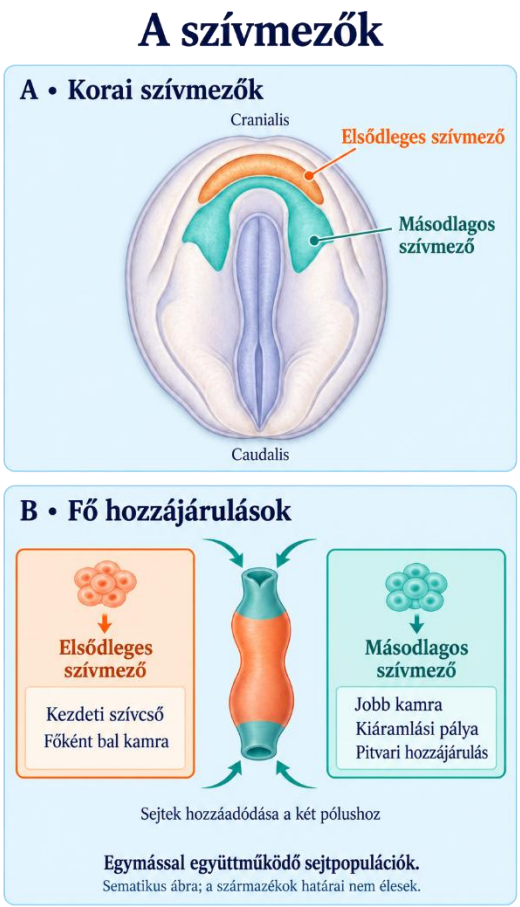
7.7. ábra: A korai embryonalis keringés három összekapcsolódó érterülete. A negyedik fejlődési héten a szívcső az embrió testének, a szikzacskónak és a chorionnak az érhálózatával áll kapcsolatban. A vér a szív artériás pólusából az aortazsákon és az aortaívartériákon keresztül jut a dorsalis aortákba, majd az egyes érterületek felé áramlik. Az embryonalis testből a cardinalis, a szikzacskóból a vitellin, a chorion felől pedig az umbilicalis vénák vezetik vissza a vért a sinus venosushoz. A három terület párhuzamosan kapcsolódik ugyanahhoz a keringéshez. Az anyai vértér elkülönül az embryonalis érhálózattól; közöttük nincs közvetlen érösszeköttetés. A rajz kapcsolási vázlat, nem anatómiai metszet: a közös gyűjtővonalak az áramlási kapcsolatokat szemléltetik. A színek az érterületeket, nem az oxigéntartalmat jelölik. A fejlődési kor a megtermékenyítéstől számítandó.

7.2.3 A szív fejlődése

A szív fejlődése a harmadik fejlődési héten kezdődik. A kezdeti szívtelepből először működő szívcső, majd hurokképződés, üregnövekedés és sövényképződés révén négyüregű szív alakul ki. E folyamatok jelentős része a harmadik–nyolcadik fejlődési hét között zajlik, miközben a szív már vért továbbít. A billentyűk, a szívizomzat, az ingerületvezető rendszer és a koszorúérhálózat érése később is folytatódik.

A fejlődés során nem csupán egy kezdeti cső oszlik négy részre: új sejtek kapcsolódnak a telephez, egyes területek eltérő ütemben növekednek, és az üregek egymáshoz viszonyított helyzete is átalakul.

7.2.3.1 A cardiogen mesoderma és a szívmezők



*7.8. ábra: A cardiogen mesoderma szívmezői és fő hozzájárulásaik. **A:** A két szívmező sematikus elhelyezkedése dorsalis nézetben; a színezés a mesodermalis sejtpopulációkat vetíti a testfelszínre. **B:** Az elsődleges szívmező főként a kezdeti szívcső és a bal kamra kialakulásához járul hozzá. A másodlagos szívmező sejtjei mindkét pólushoz hozzáadódnak, és részt vesznek a jobb kamra, a kiáramlási pálya és a pitvari területek fejlődésében. A származékok határai nem élesek; a nyilak sejtek hozzáadódását jelölik.*

A szív sejtjeinek jelentős része az oldallemez mesoderma splanchnicus lemezének elülső, **cardiogen területéről** származik. A gastrulatio során ide vándorló elődsejtek a korai csírapajzs cranialis részén, a szájgarathártya előtt helyezkednek el.

A szív kialakulásában két nagy elődsejt-populációt különítünk el:

Az **elsődleges szívmező** (*first heart field*, FHF) jelentősen hozzájárul a kezdeti szívcső és különösen a későbbi bal kamra kialakulásához.

A **másodlagos szívmező** (*second heart field*, SHF) sejtjei később is hozzáadódnak a szívcső artériás és vénás pólusához. Fontos szerepük van a jobb kamra, a kiáramlási pálya és a pitvari területek fejlődésében.

A két szívmező nem két különálló szívtelepet jelent, és származékaik határai sem mindenütt élesek. Együtt biztosítják a szív növekedését és részeinek megfelelő összerendeződését.

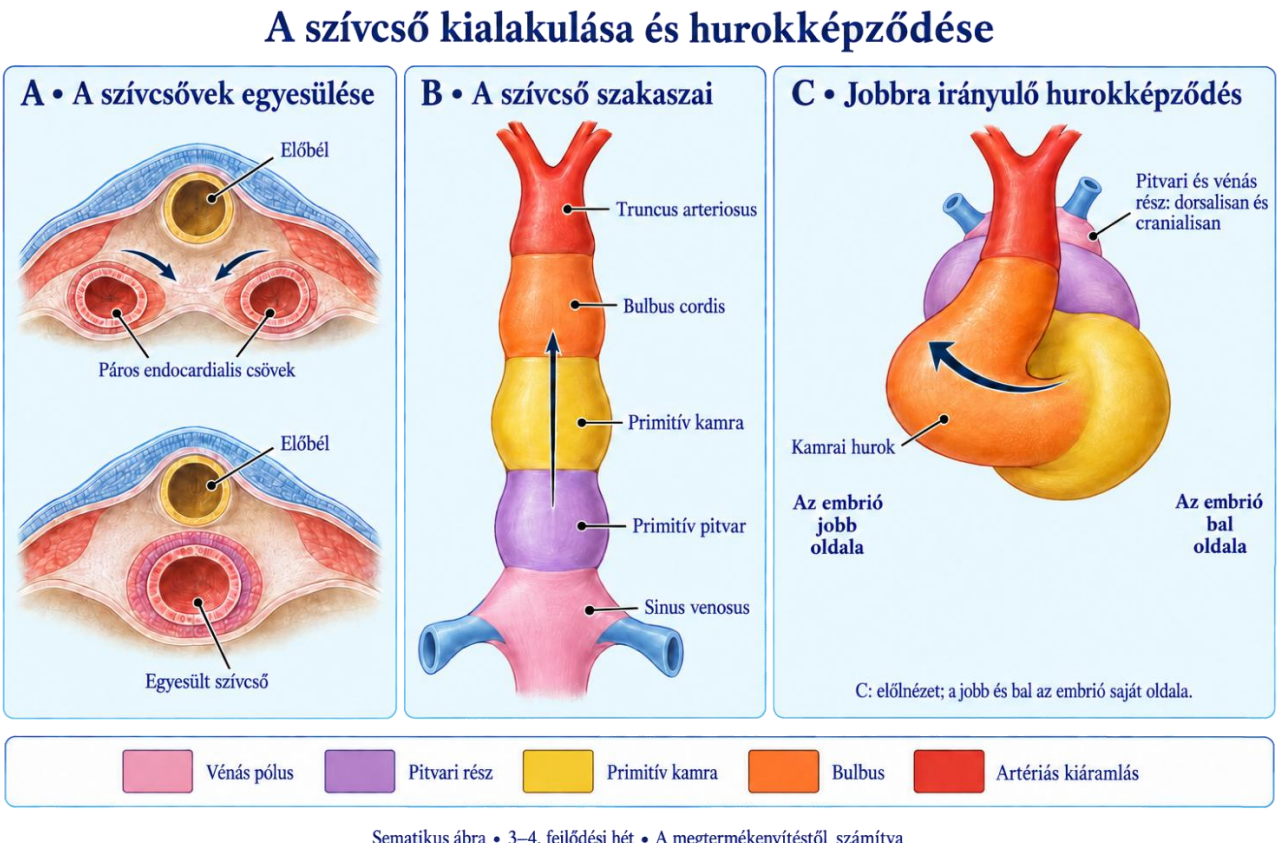
A szívfejlődéshez más sejtcsoportok is hozzájárulnak. A **cardialis velőlécsejtek** különösen a kiáramlási pálya elkülönülésében és az aortaívartériák fejlődésében fontosak. A **proepicardiumból** származó sejtek a szív külső borításának és több kötőszövetes, illetve érfali sejtpopulációjának kialakulásában vesznek részt.

7.2.3.2 A szívcső kialakulása és a szívtelep helyzetváltozása

A cardiogen területen endothelialis csövek szerveződnek. Az embrió oldalirányú lefűződése a páros **endocardialis szívcsöveket** a középvonalhoz közelíti, ahol egyesülnek. A fejredő kialakulásával a szívtelep eredeti cranialis helyzetéből az előbél elé, az embrió ventralis oldalára kerül.

A korai szívcső falában belül az **endocardium**, kívül a fejlődő **myocardium** különíthető el. Közöttük extracellularis mátrixban gazdag réteg, a **cardialis kocsonya** (*cardiac jelly*) található. Az epicardium később borítja be a szív felszínét; ezért a kezdeti szívcső külső izomrétege nem nevezhető epicardiumnak.

A szívcső összehúzódásai körülbelül a **22–23. napon** kezdődnek. A vér a vénás pólustól az artériás pólus felé halad. A működés megindulásához még nincs szükség kialakult négyüregű szerkezetre vagy érett ingerületvezető rendszerre.



7.9. ábra: A szívcső kialakulása és jobbra irányuló hurokképződése. ***A:*** *Az oldalirányú lefűződés során a páros endocardialis szívcsövek a középvonalhoz közelednek, majd az előbél ventralis oldalán egyesülnek.* ***B:*** *A kialakuló szívcső fő szakaszai a vénás pólustól az artériás pólus felé követhetők; a belső nyíl a véráramlás irányát jelöli.* ***C:*** *A szívcső megnyúlásával a kamrai–bulbaris szakasz ventralisan és az embrió jobb oldala felé hajlik, míg a primitív kamra balra, a pitvari és vénás terület dorsalisan és cranialisan helyeződik. A hurokképződés előkészíti a későbbi üregek térbeli elrendeződését, de önmagában még nem választja el a jobb és bal szívfelet. A színek a szívcső egyes területeinek követését szolgálják. Sematikus ábra; a C panel elölnézet, ezért az embrió jobb oldala a kép bal oldalán látható.*

7.2.3.3 A szívcső szakaszai

A szívcsőben a beáramlástól a kiáramlás felé haladva a következő fő szakaszok különíthetők el:

Sinus venosus → primitív pitvar → atrioventricularis csatorna → primitív kamra → bulbus cordis és conus cordis → truncus arteriosus.

A truncus arteriosus az aortazsákon keresztül kapcsolódik az artériás rendszerhez. A *bulbus cordis* elnevezés terjedelme a különböző leírásokban eltérhet; a conus cordist gyakran ennek részeként tárgyalják.

KORAI KÉPLET	FŐ KÉSŐBBI HOZZÁJÁRULÁS
Primitív pitvar	A pitvarok trabecularis részei, különösen a fülcsék
Primitív kamra	Elsősorban a bal kamra trabecularis része
A bulbus cordis proximalis része	Jelentős részben a jobb kamra trabecularis területe
Conus cordis	A kamrák kiáramlási szakaszai
Truncus arteriosus	Az elkülönülő nagyartériás kiáramlási pályák proximalis részei

E megfeleltetések tájékozódást szolgálnak: a végleges szív nem változatlan csőszakaszok egyszerű egymás mellé rendeződésével alakul ki.

7.2.3.4 Hurokképződés és az üregek növekedése

A szívcső megnyúlása közben a negyedik fejlődési héten megindul a **hurokképződés** (*cardiac looping*). A kamrai–bulbaris szakasz ventralis irányba és az embrió jobb oldala felé hajlik. A primitív kamra balra helyeződik, míg a pitvari és vénás terület dorsalisan és cranialisan kerül a kamrai részekhez képest.

A kezdeti C alakú görbület összetettebb, S alakú térbeli elrendeződéssé fejlődik. A „jobbra” és „balra” minden esetben az embrió saját oldalát jelenti, nem az ábrát szemlélő nézőét.

A hurokképződéssel párhuzamosan a leendő pitvari és kamrai területek helyileg kitágulnak. Ez az úgynevezett **üregkiboltosulás** (*ballooning*) a szívfal különböző területeinek eltérő növekedésén alapul. A hurokképződés teremti meg a későbbi pitvar–kamrai és kamra–nagyartériás kapcsolatok térbeli alapját, de önmagában még nem választja el a jobb és bal szívfelet.

7.2.3.5 Az endocardialis párnák és az atrioventricularis átmenet

Az atrioventricularis csatorna és a kiáramlási pálya meghatározott területein a cardialis kocsonya megvastagszik. A megvastagodásokba sejtek vándorolnak, és **endocardialis párnák** alakulnak ki.

Az atrioventricularis párnák sejtjeinek jelentős része az endocardiumból, endothelialis–mesenchymalis átmenettel keletkezik. Az egymás felé növekvő párnák egyesülése hozzájárul a közös atrioventricularis csatorna jobb és bal nyílásának elkülönüléséhez.

A központi sövényképződésben azonban nemcsak az endocardialis párnák vesznek részt. Fontos a pitvari sövény szélén lévő mesenchymalis sapka és a másodlagos szívmezőhöz kapcsolódó **dorsalis mesenchymalis előboltosulás** is. Ezek összehangolt növekedése és egyesülése alakítja ki a szív központi, pitvar–kamrai elválasztásának egy részét.

7.2.3.6 A pitvarok elkülönülése

A pitvari sövényképződés az ötödik fejlődési hét körül kezdődik. A magzati életben a két pitvar között átjárhatóságnak fenn kell maradnia, ezért a fejlődés eredménye ekkor még nem teljesen zárt sövény.

Septum primum és ostium primum. A közös pitvar tetejéről vékony sövénylemez, a septum primum növekszik az atrioventricularis párnák felé. Alsó széle és a párnák között átmenetileg nyílás, az ostium primum marad.

Az ostium secundum kialakulása. Mielőtt az ostium primum teljesen záródna, a septum primum felső részén nyílások jelennek meg és egyesülnek. Így létrejön az ostium secundum, amely fenntartja a pitvarok közötti kapcsolatot.

A septum secundum és a foramen ovale. A septum primumtól jobbra vastagabb pitvari falredő fejlődik, amelyet hagyományosan septum secundumnak nevezünk. Ez nem képez teljes válaszfalat: szabad szélénél megmarad a foramen ovale.

A billentyűszerű átjáró. A septum primum megmaradó alsó része a foramen ovale billentyűjeként működik. Az egymást átfedő képletek a magzati életben lehetővé teszik a jobb pitvarból a bal pitvar felé történő áramlást.

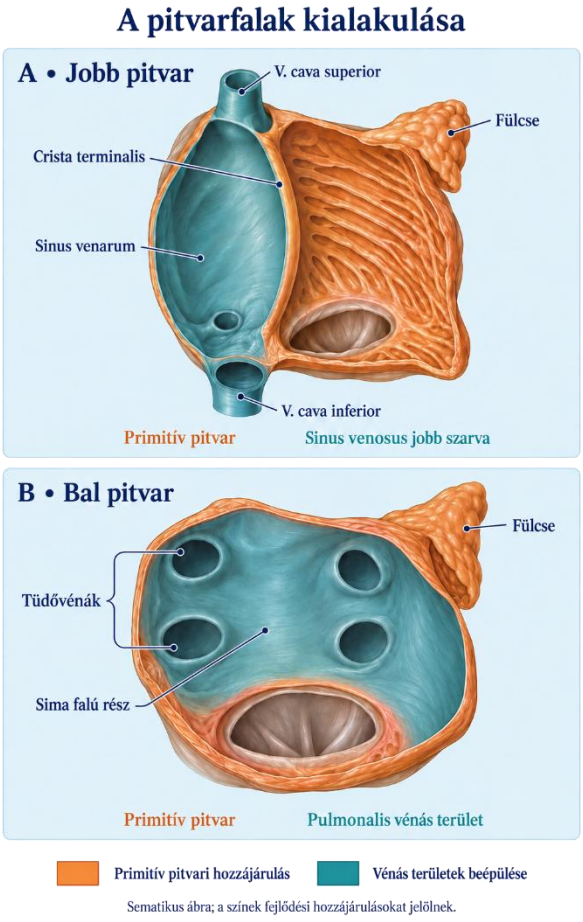
Az **ostium secundum és a foramen ovale nem azonos nyílás**: előbbi a septum primumban alakul ki, utóbbi a jobb oldali redő szabad széle mellett marad fenn. A végleges pitvari sövény összetett szerkezet; a két egyszerű lemezt bemutató ábra tanulási modell.

Születés után a bal pitvari nyomás növekedése a billentyűszerű lemezt a jobb oldali peremhez nyomja, létrehozva a funkcionális záródást. Később anatómiai összenövés is bekövetkezhet. A születés utáni átállást a magzati keringésről szóló alfejezet tárgyalja részletesen.

7.2.3.7 A pitvarfalak kialakulása

A pitvarok falai több fejlődési összetevőből épülnek fel. A **sinus venosus jobb szarva** beépül a jobb pitvarba, és hozzájárul annak sima falú vénás részéhez, a *sinus venarumhoz*. A bal szarv főként a *sinus coronarius* kialakulásában vesz részt. A jobb pitvar fésűizmos része és fülcséje a primitív pitvari területhez kapcsolódik.

A bal pitvar sima falú részének kialakulásában a pulmonalis vénás terület beépülése és a pitvar növekedése játszik szerepet; a bal fülcse őrzi meg leginkább a primitív pitvar trabecularis jellegét.



7.10. ábra: A pitvarfalak eltérő fejlődési eredete. A: A jobb pitvar sima falú sinus venaruma a sinus venosus jobb szarvának beépülésével alakul ki; a primitív pitvarból származó fésűizmos területtől a crista terminalis választja el. B: A bal pitvar sima falú részének kialakulásában a pulmonalis vénás terület beépülése és a pitvar növekedése vesz részt. A fülcsék megőrzik a primitív pitvari terület trabecularis jellegét. A színek fejlődési hozzájárulásokat jelölnek; a megnyitott pitvarok ábrázolása sematikus.

7.2.3.8 A kamrák elkülönülése

A kamrák növekedése és trabecularisatiója során kialakul a **kamraközti sövény izmos része**, a *pars muscularis septi interventricularis*. Ez nem pusztán az üreg aljáról felfelé növő lemez: létrejöttében a kamrafalak növekedése és térbeli átrendeződése egyaránt szerepet játszik.

Az izmos sövény szabad széle felett kezdetben megmarad az **interventricularis nyílás**. Záródásához a kamrai sövénynek, az atrioventricularis párnákból fejlődő szöveteknek és a kiáramlási pálya elválasztásában részt vevő képleteknek megfelelően kell illeszkedniük. E találkozási területen alakul ki a sövény kis kiterjedésű **hártyás része**, a *pars membranacea*.

7.2.3.9 A kiáramlási pálya elkülönülése

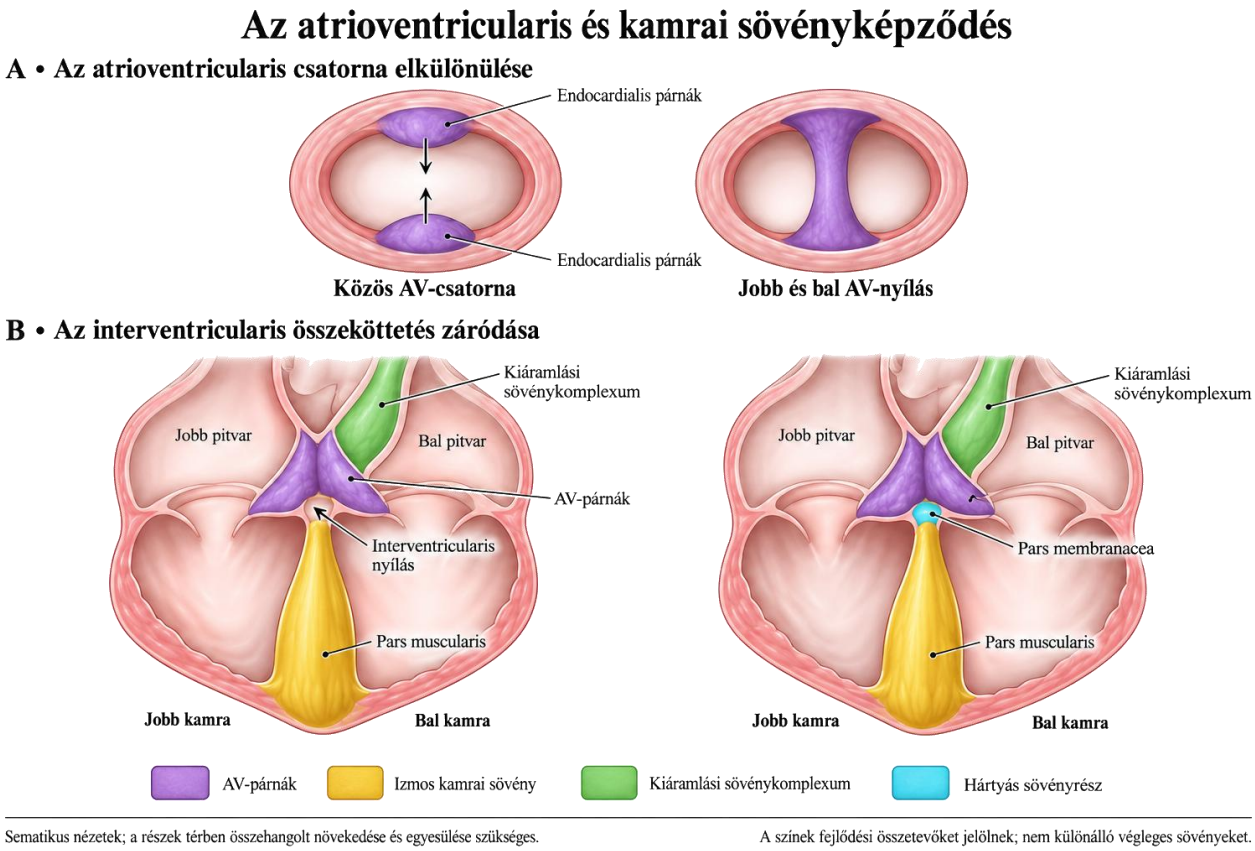
A szívből kezdetben közös kiáramlási pálya vezet az artériás rendszerhez. Ennek megnyúlása, térbeli átrendeződése és sövényképződése révén különül el az aorta és a truncus pulmonalis.

A folyamatban együtt vesznek részt a másodlagos szívmezőből származó sejtek, a kiáramlási párnák mesenchymája és a cardialis velőlécsejtek. Az elkülönülés mellett a **megfelelő kamrai kapcsolódásnak** is létre kell jönnie: az aortának a bal kamrához, a truncus pulmonalisnak a jobb kamrához kell kapcsolódnia.

A klasszikus „spirális aorticopulmonalis sövény" szemléletes modell, de nem írja le önmagában a teljes folyamatot. A sövényképződéshez a kiáramlási pálya növekedése, elfordulása, falának átépülése és a kamrákhoz való illeszkedése is hozzátartozik.

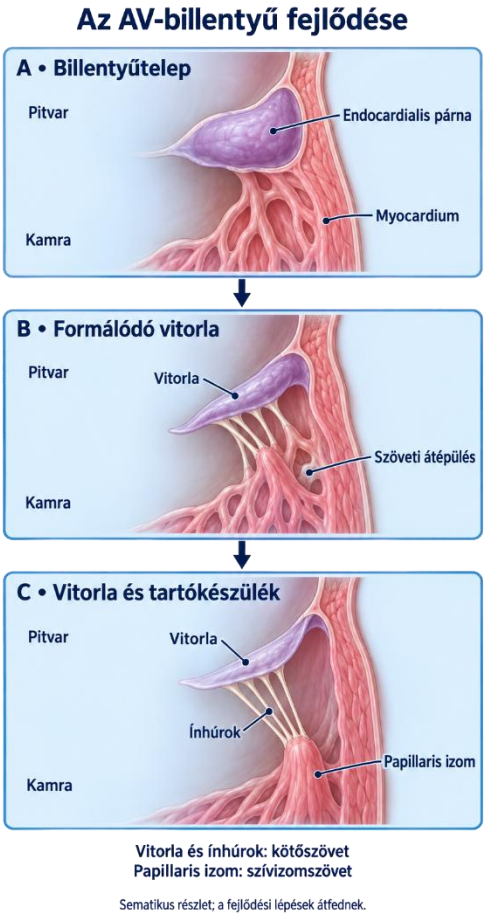
7.2.3.10 A billentyűk kialakulása

A billentyűk fejlődése a sövényképződéssel párhuzamosan zajlik. Az **atrioventricularis billentyűk** telepeinek kialakulásában az endocardialis párnák és a környező szövetek átépülése vesz részt. A kezdetben vaskos telepek elvékonyodnak, megnyúlnak és kötőszövetesen szerveződnek.



7.11. ábra: Az atrioventricularis csatorna elkülönülése és a kamraközti összeköttetés záródása. ***A:*** *Az atrioventricularis csatorna síkjában bemutatott vázlaton az egymás felé növekvő endocardialis párnák egyesülése hozzájárul a jobb és bal atrioventricularis nyílás elkülönüléséhez.* ***B:*** *A kamrák növekedése során kialakuló izmos sövény felső széle felett átmenetileg interventricularis összeköttetés marad fenn. Záródásához az izmos kamrai sövény, az atrioventricularis párnákhoz kapcsolódó szövetek és a kiáramlási sövénykomplexum megfelelő térbeli illeszkedése szükséges. A találkozási terület közelében alakul ki a kis kiterjedésű pars membranacea. A központi sövényképződéshez további mesenchymalis összetevők – köztük a dorsalis mesenchymalis előboltosulás – is hozzájárulnak; ezeket az egyszerűsített ábra nem részletezi. A színek fejlődési összetevőket jelölnek, nem különálló végleges sövényeket. A metszetek szemléltető jellegűek, nem méretarányos anatómiai síkok.*

A kamrai fal és a trabecularis rendszer átalakulása során kialakulnak a **papillaris izmok** és az **ínhúrok** (*chordae tendineae*) kapcsolatai. A papillaris izmok izomszövetből állnak; az ínhúrok érett állapotban kötőszövetes képletek.



7.12. ábra: Az atrioventricularis billentyű és tartókészülékének fejlődése. A–B: Az endocardialis párnákhoz kapcsolódó szövetek és a környező kamrafal átépülésével a billentyűtelep elvékonyodik, és formálódik a vitorla. C: Kialakul a vitorla, az ínhúrok és a papillaris izom kapcsolata. A vitorla és az ínhúrok kötőszövetesek, míg a papillaris izom szívizomszövetből áll. Sematikus részletábra; a fejlődési lépések időben átfednek.

Az **aorta- és pulmonalis billentyűk** a kiáramlási pálya párnáinak és köztes duzzanatainak átépülésével jönnek létre. Az elkülönülő nagyartériák szájadékánál három-három félhold alakú tasak fejlődik. Ezekhez nem kapcsolódnak ínhúrok.

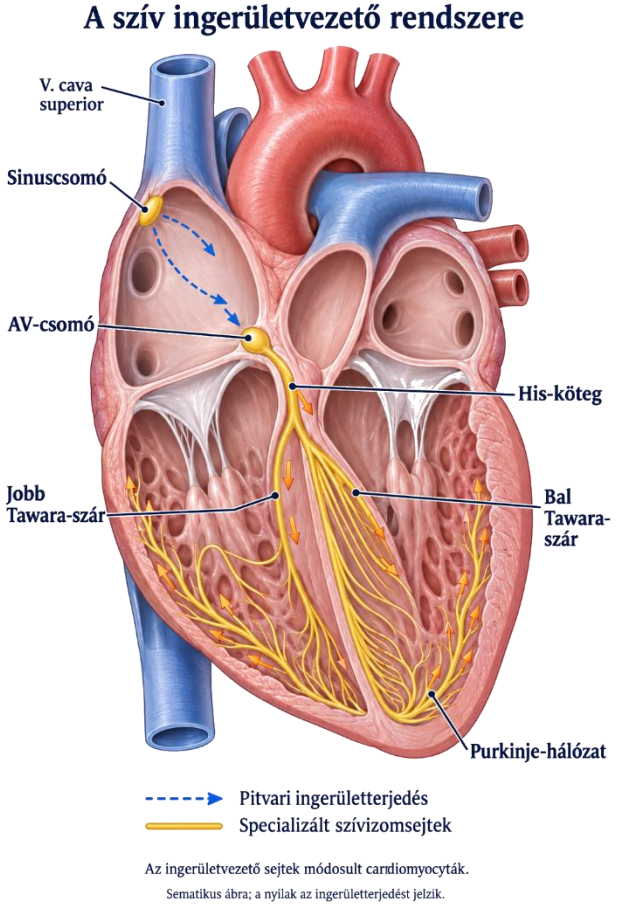
7.2.3.11 Az epicardium, a myocardium és a koszorúerek fejlődése

A proepicardialis sejtek a szív felszínére terjedve létrehozzák az **epicardiumot**. Az epicardialis eredetű sejtek egy része a szívfalba vándorol, és többek között fibroblastok, valamint a coronariaerek körüli támasztó- és simaizomsejtek kialakulásához járul hozzá. Az epicardium jelzései a myocardium növekedését is támogatják.

A szívizomzat vastagodásával egyre fontosabbá válik a saját érhálózat kialakulása. A coronaria-endothelium több sejteredeti forrásból fejlődik; ezek között a sinus venosushoz és az endocardiumhoz kapcsolódó sejtek is szerepelnek. A kialakuló érfonat később kapcsolatot létesít az aortával. A koszorúerek fejlődése ezért nem írható le kizárólag az aortából kifelé növő két érágként.

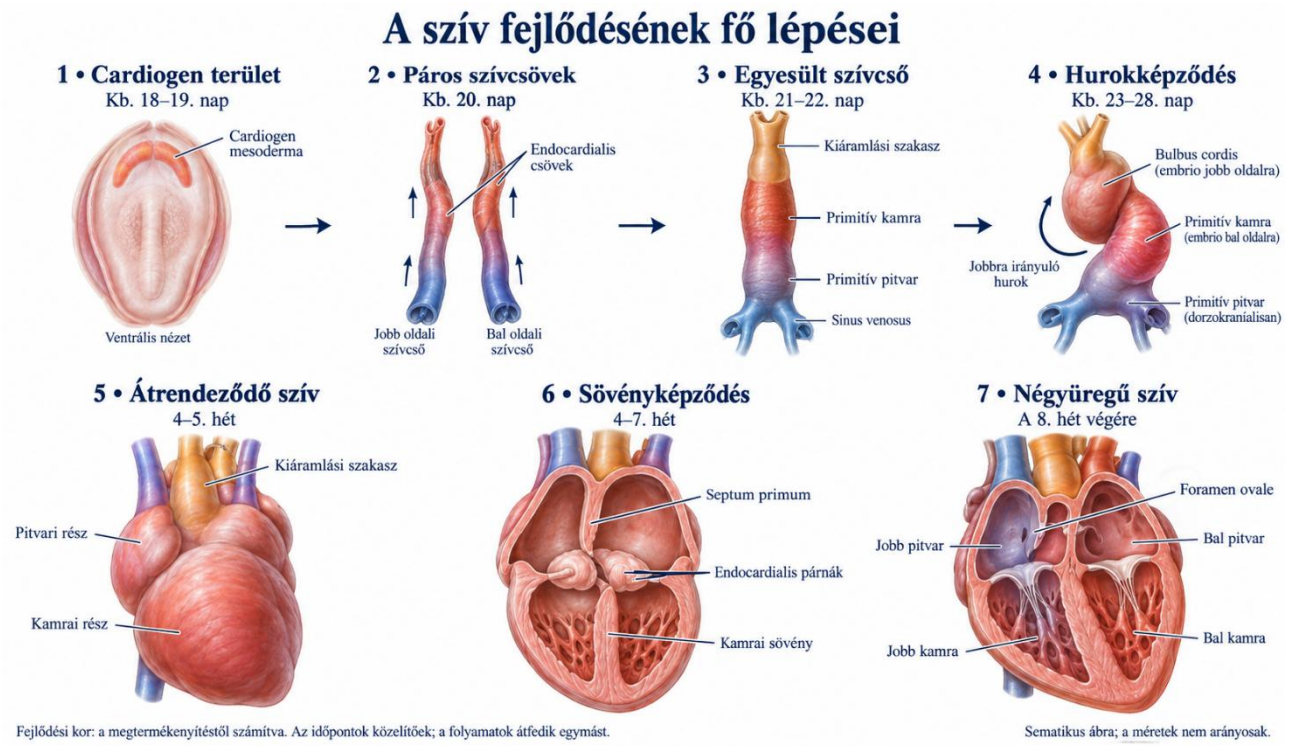
7.2.3.12 Az ingerületképző és ingerületvezető rendszer fejlődése

A szív már azelőtt ritmusosan működik, hogy az érett ingerületvezető rendszer anatómiailag elkülönülne. Ennek sejtjei **specializálódott cardiomyocyták**, nem idegsejtek.



7.13. ábra: A szív ingerületképző és ingerületvezető rendszere. A sinuscsomóban keletkező ingerület a pitvari myocardiumon keresztül éri el az AV-csomót, majd a His-kötegen, a Tawara-szárakon és a Purkinje-hálózaton át terjed a kamrákban. A rendszer sejtjei specializálódott cardiomyocyták, nem idegsejtek. Az ábra a kialakult rendszer elrendeződését szemlélteti; a szív már ennek anatómiai elkülönülése előtt működik. A nyilak az ingerületterjedés fő irányait jelölik.

A domináns pacemaker-működés a vénás pólushoz kapcsolódik. A **sinuscsomó** a jobb oldali beáramlási terület közelében differenciálódik; végleges helyzete a vena cava superior és a jobb pitvar találkozásához kapcsolódik. Az atri-



7.14. ábra: A szív fejlődésének fő lépései. A cardiogen területen kialakuló páros endocardialis csövek a test lefűződésével egyesülnek. Az egységes szívcső megnyúlik, majd jobbra irányuló hurkot képez; közben pitvari és kamrai részei átrendeződnek. Az endocardialis párnák és a sövények fejlődésével elkülönülnek a szív üregei. A 8. fejlődési hét végére a négyüregű szerkezet alapvetően kialakul, de a foramen ovale a magzati keringés részeként nyitva marad. Az időpontok a megtermékenyítéstől számítandók; a folyamatok átfedik egymást, a méretek nem arányosak.

oventricularis régió és a kamrai myocardium specializálódásával kialakul az **AV-csomó, a His-köteg, a Tawara-szárak és a Purkinje-hálózat**.

A pitvari és kamrai izomzat közötti kötőszövetes elektromos szigetelés kialakulásával a normális ingerületátadás az atrioventricularis vezetőrendszerre összpontosul. A vegetatív idegrendszer később szabályozza a szívműködést, de nem ez indítja el az első összehúzódásokat.

7.2.3.13 Klinikai összefüggések

A fejlődési rendellenességek értelmezésében célszerű külön megvizsgálni az üregek helyzetét, a pitvar–kamrai és kamra–nagyartériás kapcsolatokat, a sövényeket és a billentyűket. Egyetlen eltérés több fejlődési folyamat zavarával is összefügghet.

RENDELLENESSÉG	FEJLŐDÉSI ÉS ANATÓMIAI LÉNYEG
Pitvari sövényhiány – ASD	Valódi szöveti hiánnyal járó pitvari összeköttetés; leggyakoribb formája a fossa ovalis területét érinti. Nem azonos a foramen ovale billentyűjének összenövési hiányával.
Kamrai sövényhiány – VSD	A kamrák között fennmaradó összeköttetés; lehet izmos vagy a hártyás sövény környezetét érintő eltérés.
Atrioventricularis septumdefektus – AVSD	A központi atrioventricularis fejlődés zavara, közös AV-junctióval és rendellenes billentyűszerkezettel; teljes formában pitvari és kamrai összeköttetés is jelen van. Down-szindrómával gyakran társul.
Fallot-tetralógia	Jobb kamrai kiáramlási akadály, VSD, lovagló aorta és jobbkamra-hypertrophia. Az utóbbi főként a terhelés következménye.
Közös artériás törzs	Az aorta és a pulmonalis kiáramlási pálya elkülönülése nem teljes; a szívből közös nagyartériás törzs ered.
Nagyér-transzpozíció – d-TGA	Az aorta a jobb, a truncus pulmonalis a bal kamrából ered. A két keringés párhuzamosan kapcsolódik, ezért a túléléshez vérkeveredést biztosító összeköttetés szükséges.

A keringési következmény nem minden esetben válik nyilvánvalóvá közvetlenül születéskor. Egyes súlyos szívhibákban a ductus arteriosus átjárhatósága átmenetileg fenntartja a megfelelő szisztémás vagy pulmonalis véráramlást; záródásakor gyors állapotromlás jelentkezhet. Más eltérések tünetei a pulmonalis vascularis ellenállás csökkenésével, napok vagy hetek alatt bontakoznak ki.

Szülészeti jelentőség

A cyanosis, a szapora vagy nehezített légzés, a táplálási nehezítettség, a gyenge perifériás keringés és az általános állapot romlása sürgős orvosi értékelést igényelhet. A szívzörej hiánya nem zár ki súlyos szívfejlődési rendellenességet.

Az újszülöttkori pulzoximetriás szűrés segítheti egyes kritikus szívhibák felismerését, de nem helyettesíti a fizikális vizsgálatot, és negatív eredménye sem zár ki minden rendellenességet. Kivitelezése és értékelése a helyi ellátási protokoll szerint történik; a kóros eredmény megfelelő kivizsgálást igényel.

7.2.4 Az artériás rendszer fejlődése

Az artériás rendszer végleges elrendeződése a korai érhálózat növekedésével, egyes szakaszainak megerősödésével, mások visszafejlődésével és az összeköttetések átrendeződésével alakul ki. A kezdetben nagyrészt páros, kétoldali rendszerből így jön létre a nagyerek jellegzetesen aszimmetrikus elrendeződése.

A fejlődés megértéséhez három fő terület különíthető el: az **aortaívartériák rendszere**, a **dorsalis aorták és ágaik**, valamint az **extraembryonalis kapcsolatokat biztosító vitellin és umbilicalis artériák**. Átalakulásuk szorosan összefügg a szív kiáramlási pályájának elkülönülésével és az embrió szerveinek növekedésével.

7.2.4.1 Az aortaívartériák kialakulása

A negyedik–ötödik fejlődési héten a garatívekben páros artériák jelennek meg. Ezek az **aortaívartériák**, más néven **garatívartériák**, ventralisan az aortazsákhoz, dorsalisan az azonos oldali dorsalis aortához kapcsolódnak. Az aortazsák a szív artériás kiáramlásának folytatása.

A hagyományos számozás I–VI. aortaívartériát különít el, de **hat teljes érpár nem található egyszerre az emberi embrióban**. Az elülső ívek már visszafejlődnek, amikor a caudalisabbak kialakulnak. Az V. ív helyzete különösen fontos: emberben szabályos, önálló ötödik aortaívartéria kialakulása nem tekinthető bizonyítottnak. A hagyományosan VI.-nak nevezett legcaudalisabb ív számozását a tankönyvi nevezéktan továbbra is megőrzi.

Az érhálózat átalakulása során nemcsak az ívartériák, hanem az aortazsák és a dorsalis aorták egyes szakaszai is részt vesznek a végleges nagyerek kialakításában. Ezért például a teljes aortaív nem vezethető vissza egyetlen embryonalis ívartériára.

7.2.4.2 Az aortaív fő származékai

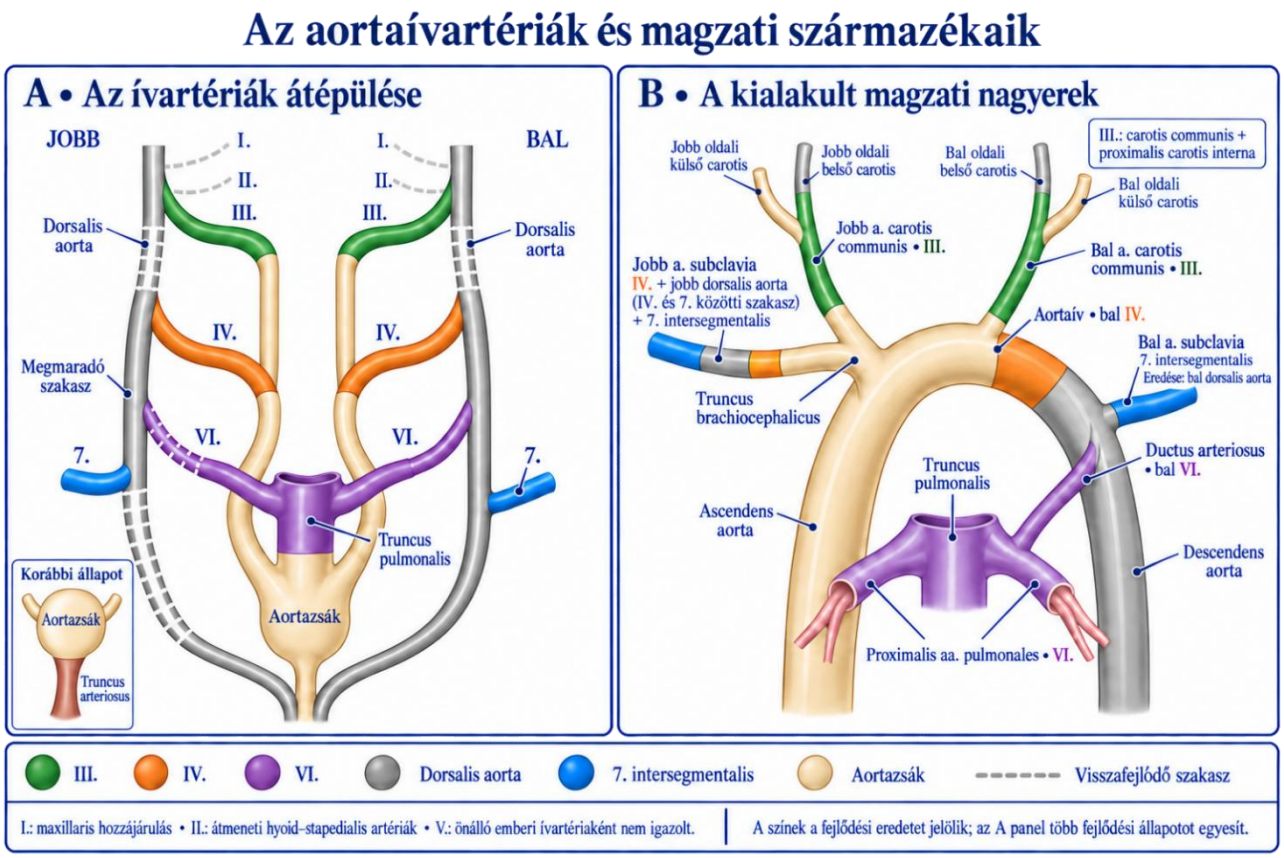
AORTA-ÍVARTÉRIA	FŐ FEJLŐDÉSI SORS
I.	Nagyrészt visszafejlődik; maradványai a maxillaris artériás rendszer kialakulásához járulnak hozzá.
II.	Nagyrészt visszafejlődik; átmeneti hyoid és stapedialis artériák kapcsolódnak hozzá.
III.	Mindkét oldalon az arteria carotis communis és az arteria carotis interna proximalis részének kialakulásában vesz részt.
IV., jobb	Az arteria subclavia dextra proximalis szakaszához járul hozzá.
IV., bal	Az aortaívnek a bal arteria carotis communis és a bal arteria subclavia eredése közötti szakaszát adja.
V.	Emberben önálló, szabályos ívartériaként nem igazolt; tartós normális származéka nincs.
VI., jobb	Proximalis része a jobb arteria pulmonalis proximalis szakaszához járul hozzá; distalis része visszafejlődik.
VI., bal	Proximalis része a bal arteria pulmonalis proximalis szakaszához járul hozzá; distalis része a ductus arteriosus.

A táblázat a hagyományos fejlődéstani megfeleltetések tömör összefoglalása; az egyes erek kialakulása több terület összehangolt átépülésével jár.

7.2.4.3 A carotisrendszer és az aortaív kialakulása

A III. aortaívartériákból kialakuló carotisrendszer az embrió fejének növekedésével megnyúlik. Az **arteria carotis interna distalis része** a cranialis dorsalis aortához kapcsolódik. Az arteria carotis externa a ventralis carotisterület átrendeződésével és új ágak kialakulásával fejlődik. A III. és IV. ívartéria közötti dorsalis aortaszakasz, a **ductus caroticus**, visszafejlődik.

Az aortazsák jobb oldali része a **truncus brachiocephalicus**, bal oldali része az aortaív proximalis szakaszának kialakulásában vesz részt. A bal IV. ívartéria és a bal dorsalis aorta további hozzájárulásával jön létre a bal oldali aortaív és annak kapcsolata a leszálló aortával.



7.15. ábra: Az aortaívartériák átalakulása és magzati származékaik. ***A:*** *A szaggatott vonalak a visszafejlődő érszakaszokat jelölik; a kis betét a truncus arteriosus és az aortazsák korai kapcsolatát mutatja.* ***B:*** *Az azonos színek követhetővé teszik a megmaradó szakaszok eredetét. A jobb a. subclavia a IV. ívből, a jobb dorsalis aorta IV. ív és 7. intersegmentalis artéria közötti szakaszából, valamint a 7. intersegmentalis artériából fejlődik. A bal subclavia a bal dorsalis aortából eredő 7. intersegmentalis artéria származéka. A bal VI. ív distalis része a ductus arteriosus. Elölnézeti séma; az A panel több fejlődési állapotot egyesít.*

7.2.4.4 A jobb és bal arteria subclavia eltérő eredete

A két arteria subclavia hasonló ellátási területe ellenére eltérő fejlődési összetevőkből alakul ki.

- A **jobb arteria subclavia** proximalis része a jobb IV. aortaívartériához, köztes szakasza a jobb dorsalis aorta egy részéhez, distalis része pedig a jobb VII. cervicalis intersegmentalis artériához kapcsolódik.
- A **bal arteria subclavia** fő telepe a bal VII. cervicalis intersegmentalis artéria.

A jobb dorsalis aorta azon szakasza, amely a VII. intersegmentalis artéria eredése és a két dorsalis aorta egyesülése között helyezkedik el, normálisan visszafejlődik. Ennek megfelelő időzítése és helye alapvető a szokásos nagyér-elrendeződés létrejöttéhez.

7.2.4.5 A pulmonalis artériák és a ductus arteriosus

A VI. aortaívartériák proximalis részei kapcsolatot teremtenek a fejlődő pulmonalis artériák és a tüdő érhálózata között. A tüdőn belüli artériás elágazások a szerv saját érfonatának fejlődésével alakulnak ki; a teljes pulmonalis artériás rendszer tehát nem kizárólag az ívartériákból származik.

A jobb VI. ív distalis összeköttetése megszűnik, a bal oldali viszont **ductus arteriosusként** fennmarad. Ez a magzati életben a pulmonalis kiáramlás és a leszálló aorta között biztosít összeköttetést. Születés utáni záródásával később a **ligamentum arteriosum** alakul ki.

A jobb–bal oldali átalakulás a **nervus laryngeus recurrens** lefutását is magyarázza. Jobb oldalon az ideg az arteria subclavia alatt fordul vissza, míg bal oldalon az aortaív alatt, a ductus arteriosus, később a ligamentum arteriosum közelében marad.

7.2.4.6 A dorsalis aorták és a leszálló aorta

A kezdetben páros dorsalis aorták a törzs jelentős részén egyesülnek, kialakítva a **leszálló aorta** telepét. Ágaik a testfalhoz, a fejlődő szervekhez és az extraembryonalis képletekhez vezetnek.

ÁGCSOPORT	FŐ ELLÁTÁSI TERÜLET ÉS KÉSŐBBI KAPCSOLAT
Ventralis zsigeri ágak	A bélcső és kapcsolódó hasi szervek artériái
Lateralis zsigeri ágak	A fejlődő vese, mellékvese és ivarmirigyek artériás ellátása
Dorsolateralis, intersegmentalis ágak	Testfal, gerinc körüli képletek és a végtagok artériás kapcsolatainak egy része

A szegmentális ágak közül egyesek megmaradnak, mások hosszanti összeköttetéseket létesítenek vagy visszafejlődnek. A cervicalis intersegmentalis artériák közötti hosszanti anastomosisok az **arteria vertebralis** kialakulásában fontosak. A mellkasi és ágyéki területen a szegmentális elrendeződés a hátsó intercostalis és lumbalis artériákban részben fennmarad.

7.2.4.7 A vitellin artériák és a bélcső vérellátása

A vitellin artériák kezdetben a szikzacskó érhálózatát látják el. A lefűződés és a bélcső kialakulása során a ventralis zsigeri artériás rendszer átrendeződik: egyes eredések megmaradnak, mások eltűnnek, a közöttük lévő hosszanti összeköttetések pedig részben visszafejlődnek.

Három fő, páratlan hasi artériás törzs különül el:

- **Truncus coeliacus:** elsősorban az előbél hasi származékainak ellátása.
- **Arteria mesenterica superior:** a középbél származékainak ellátása.
- **Arteria mesenterica inferior:** az utóbél származékainak ellátása.

Az embryonalis gyökerek és anastomosisok eltérő fennmaradása magyarázza e terület számos variációját, például a közös coeliacomesentericus törzset vagy egy májartéria szokatlan eredését. Az érvariáció nem feltétlenül jár működészavarral, de műtéti és intervenciós jelentősége lehet.

7.2.4.8 A lateralis zsigeri artériák

A fejlődő vese, mellékvese és ivarmirigyek az aorta lateralis ágrendszeréből kapnak vérellátást. A szervek növekedésével és helyzetváltozásával az artériás kapcsolatok is átalakulnak.

A vese cranialis helyzetváltozását érkapcsolatainak átrendeződése kíséri. A klasszikus leírás ezt egymást követő, egyre magasabb eredésű artériák megjelenésével és az alacsonyabb ágak eltűnésével szemlélteti. A tényleges fejlődésben új érágak kialakulása és az érhálózat átépülése is szerepet játszik. Több megmaradó artériás kapcsolat esetén **járulékos veseartériák** lehetnek jelen. Ezek önálló veseterületet láthatnak el, ezért nem tekinthetők egyszerűen nélkülözhető „többletereknek".

7.2.4.9 A végtagartériák kialakulása

A végtagtelepekbe korai érfonat növekszik be. A végleges artériás mintázat e hálózat kiválasztott szakaszainak megerősödésével és más szakaszok visszafejlődésével alakul ki.

A felső végtagban a subclavia–axillaris–brachialis rendszerhez kapcsolódva fejlődnek az alkar és a kéz artériái. Az érhálózat differenciálódása főként proximalis–distalis irányban halad. A fejlődés tehát nem kizárólag egyetlen kész tengelyartéria egymás után megjelenő oldalágainak története. A kezdeti plexus eltérő átépülése magyarázhatja az arteria radialis magas eredését vagy egy felületes lefutású artéria fennmaradását.

Az alsó végtag kezdeti ellátásában az **axialis, sciaticus artéria** játszik fontos szerepet. Később a femoralis rendszer megerősödik, és átveszi a végtag fő artériás ellátását, miközben a korai tengelyartéria jelentős része visszafejlődik. Fennmaradása **persistáló arteria ischiadica** formájában jelentkezhet.

7.2.4.10 Az umbilicalis artériák fejlődése és születés utáni sorsa

A páros umbilicalis artériák az embrió caudalis artériás rendszerét kapcsolják össze a chorion és a placenta magzati érhálózatával. Proximalis kapcsolataik átépülésével később az **arteriae iliacae internae** rendszeréből erednek, és a húgyhólyag két oldalán haladnak a köldök felé.

Születés után a placenta felé vezető keringés megszűnik. Az intraabdominalis umbilicalis artériák distalis részei elzáródnak, és **ligamenta umbilicalia medialia** formájában maradnak vissza. Proximalis, átjárható szakaszaikból erednek a felső hólyagartériák.

A páros **medialis köldökszalagokat** meg kell különböztetni a középvonali **ligamentum umbilicale medianumtól**, amely az urachus maradványa.

7.2.4.11 Klinikai összefüggések

Kettős aortaív és vascularis gyűrűk. Ha a jobb és bal oldali aortaívkapcsolat egyaránt fennmarad, a két ív körülfoghatja a tracheát és az oesophagust. A kialakuló vascularis gyűrű légúti vagy nyelési panaszokat okozhat. Jobb oldali aortaív esetén a gyűrű kialakulása a további érágak és a ductus, illetve ligamentum arteriosum helyzetétől függ; önmagában a jobb oldali ív nem jelent minden esetben kompressziót.

Aberráns jobb arteria subclavia. A szokásostól eltérő visszafejlődés következtében a jobb arteria subclavia az aortaív utolsó ágaként, a bal arteria subclavia után eredhet. Gyakran az oesophagus mögött halad a jobb felső végtag felé. Többnyire tünetmentes, de nyelési nehezítettséget, *dysphagia lusoriát* okozhat. Nem feltétlenül alkot teljes vascularis gyűrűt.

Coarctatio aortae. Az aorta körülírt szűkülete rendszerint a ductus arteriosus csatlakozásának közelében helyezkedik el. Kialakulása nem magyarázható egyszerűen egy ívartéria eltűnésével: a helyi érfali fejlődés, a ductalis szövet és az áramlási viszonyok egyaránt szerepet játszhatnak. Súlyos újszülöttkori formában a ductus záródása az alsó testfél elégtelen perfúziójához és gyors keringési romláshoz vezethet.

Megszakadt aortaív. Az aortaív folytonossága hiányzik; a megszakadás különböző helyeken alakulhat ki. Az alsó testfél vérellátása ilyenkor ductusfüggő lehet. Ez súlyosabb anatómiai eltérés, mint az átjárható, de beszűkült aortaszakasz.

Egyetlen köldökartéria. *Single umbilical artery* (SUA) esetén a köldökzsinórban két artéria helyett egy artéria és egy véna található. Az eltérés lehet izolált, de társulhat más fejlődési rendellenességekhez. Felismerése részletes magzati anatómiai vizsgálatot és a növekedés megfelelő követését indokolja; önmagában nem bizonyít kromoszóma-rendellenességet.

Szülészeti jelentőség

A köldökzsinór ereinek számát az ellátási rend szerint ellenőrizni és dokumentálni kell. Újszülöttben a gyenge femoralis pulzus, az alsó végtagok rossz perfúziója, a táplálási nehezítettség vagy az általános állapot romlása aortaszűkületre vagy más súlyos keringési eltérésre is utalhat, és sürgős orvosi értékelést igényelhet. A születéskori jó állapot nem zárja ki a ductus záródásával később megnyilvánuló artériás rendellenességet.

7.2.5 A vénás rendszer fejlődése

A vénás rendszer a kezdetben nagyrészt páros, kétoldali érhálózatok átrendeződésével alakul ki. Egyes szakaszok kitágulnak és fennmaradnak, mások visszafejlődnek, miközben új összeköttetések, **anastomosisok** keletkeznek közöttük. A végleges vénák ezért gyakran több embrionális érszakasz egyesüléséből jönnek létre. Az átalakulás során a test fő vénás elvezetésében jobb oldali túlsúly fejlődik ki.

A 4. fejlődési héten a sinus venosus két szarvába három páros vénás rendszer szállít vért:

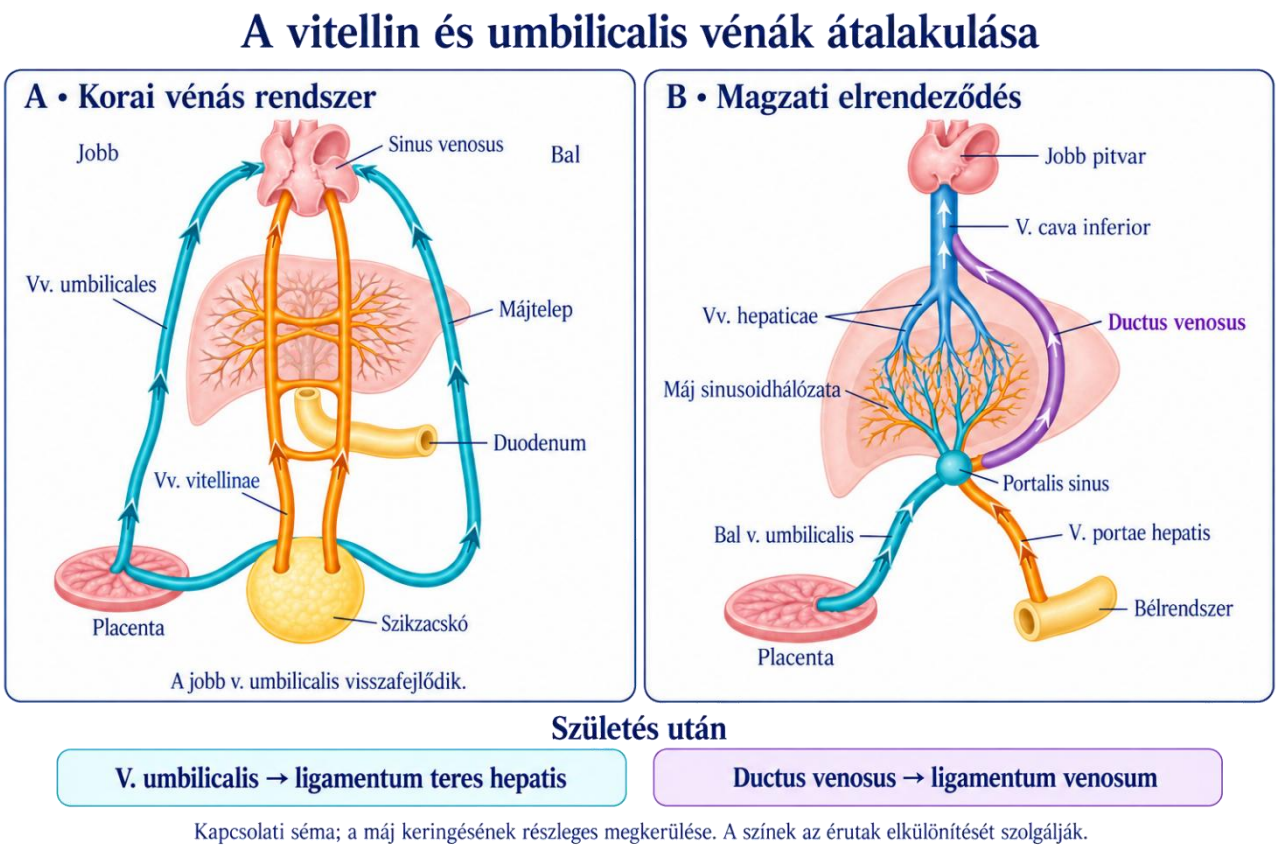
KORAI VÉNÁS RENDSZER	ELVEZETÉSI TERÜLET	FŐ FEJLŐDÉSI JELENTŐSÉG
Venae vitellinae	Szikzacskó és fejlődő bélcső	Portalis rendszer, májvénás kapcsolatok és a vena cava inferior hepaticus szakasza
Venae umbilicales	Placenta	A placenta felől érkező vér szállítása; kapcsolódás a máj keringéséhez és a ductus venosushoz
Venae cardinales	Az embrió teste	A test nagy szisztémás vénáinak és az azygos-rendszernek a kialakulása

A fenti időpontok a megtermékenyítéstől számított fejlődési kort jelölik. A vénás rendszer fő átalakulásai az embrionális időszakban zajlanak, de az erek növekedése és átépülése később is folytatódik.

7.2.5.1 A vitellin vénák és a portalis rendszer kialakulása

A páros **venae vitellinae** a szikzacskó felől haladnak a szívhez. Lefutásuk a fejlődő bélcsőhöz, különösen a duodenumhoz kapcsolódik; közöttük több harántirányú anastomosis képződik.

A májtelep növekedése során a vitellin és umbilicalis vénák egyes szakaszai a máj állományába kerülnek. Környezetükben kialakul és átépül a máj sinusoidalis érhálózata. A folyamatot nem célszerű pusztán a nagy vénák „szétdarabolódásaként” leírni: az eredeti értörzsek egy ideig követhetők maradnak, miközben új ágak és összeköttetések fejlődnek.



*7.16. ábra: A vitellin és umbilicalis vénák átalakulása. **A:** A kezdetben páros vénás utak a sinus venosushoz vezetik a vért; fejlődésük szorosan kapcsolódik a máj és a portalis rendszer kialakulásához. **B:** A fennmaradó bal vena umbilicalis vére részben a máj sinusoidhálózatán, részben a ductus venosuson keresztül jut a vena cava inferior felé. Születés után az umbilicalis véna köldök és máj közötti szakaszából a ligamentum teres hepatis, a ductus venosusból a ligamentum venosum alakul ki. Sematikus kapcsolati ábra; a nyilak az áramlás irányát jelzik.*

A duodenum körüli vitellin vénák és anastomosisaik szelektív fennmaradása hozza létre a **vena portae hepatis törzsét**. Ehhez kapcsolódnak a növekvő bélrendszer vénái. A májon belüli portalis ágak kialakulásában a vitellin és umbilicalis rendszer egyaránt részt vesz.

A szív felé vezető **jobb hepatocardiacus csatorna** megerősödik, és hozzájárul a vena cava inferior hepaticus szakaszához. A máj vénás kiáramlási hálózatának átépülésével kialakulnak a **venae hepaticae**. A portalis beáramlás és a májvénás elvezetés között a sinusoidalis hálózat helyezkedik el.

7.2.5.2 Az umbilicalis vénák és a ductus venosus

Kezdetben jobb és bal **vena umbilicalis** vezeti a placenta felől érkező vért az embrióhoz. A máj fejlődésével eredeti, közvetlen szívkapcsolataik átrendeződnek. A jobb umbilicalis véna visszafejlődik, míg a bal oldali ér fennmaradó szakasza lesz a magzati **vena umbilicalis**. A szokásos köldökzsinórban ezért két artéria mellett egy véna található.

A vena umbilicalis a placenta felől **viszonylag magas oxigén- és tápanyagtartalmú magzati vért** szállít. A májhoz érve a vér két fő útvonalon haladhat tovább: egy része belép a máj keringésébe, másik része a **ductus venosuson** keresztül jut a vena cava inferior felé. A ductus venosus tehát a máj sinusoidalis hálózatának részleges megkerülését teszi lehetővé; nem a teljes umbilicalis véráramlást vezeti el.

A placentaris keringés megszűnését követően ezek az összeköttetések fokozatosan záródnak:

MAGZATI KÉPLET	SZÜLETÉS UTÁNI MARADVÁNY
A bal vena umbilicalis köldök és máj közötti szakasza	**Ligamentum teres hepatis**
Ductus venosus	**Ligamentum venosum**

A funkcionális záródás és a kötőszövetes átalakulás időben elkülönülő folyamat.

7.2.5.3 A cardinalis vénák és a vena cava superior

Az embrió testének korai vénás elvezetését a páros cardinalis rendszer biztosítja. A **venae cardinales anteriores** a cranialis, a **venae cardinales posteriores** a caudalis testterületekről gyűjtik össze a vért. Az azonos oldali anterior és posterior véna rövid **vena cardinalis communisban** egyesül, amely a sinus venosus megfelelő szarvába nyílik.

A két anterior cardinalis véna között harántirányú összeköttetés alakul ki. Ez egyre több vért vezet balról jobbra, és belőle fejlődik a **vena brachiocephalica sinistra**. A jobb anterior cardinalis véna caudalis szakasza és a jobb közös cardinalis véna hozza létre a **vena cava superiort**. Az anterior cardinalis vénák cranialis szakaszai a venae jugulares internae kialakulásában vesznek részt.

A bal oldali, szív felé vezető fő elvezetési út nagyrészt visszafejlődik. A sinus venosus bal szarvához és a bal közös cardinalis területhez kapcsolódik a **sinus coronarius**, illetve a bal pitvar ferde vénájának, a **vena obliqua atrii sinistrinek** a kialakulása. A sinus venosus jobb szarva eközben a jobb pitvar sima falú részébe épül be.

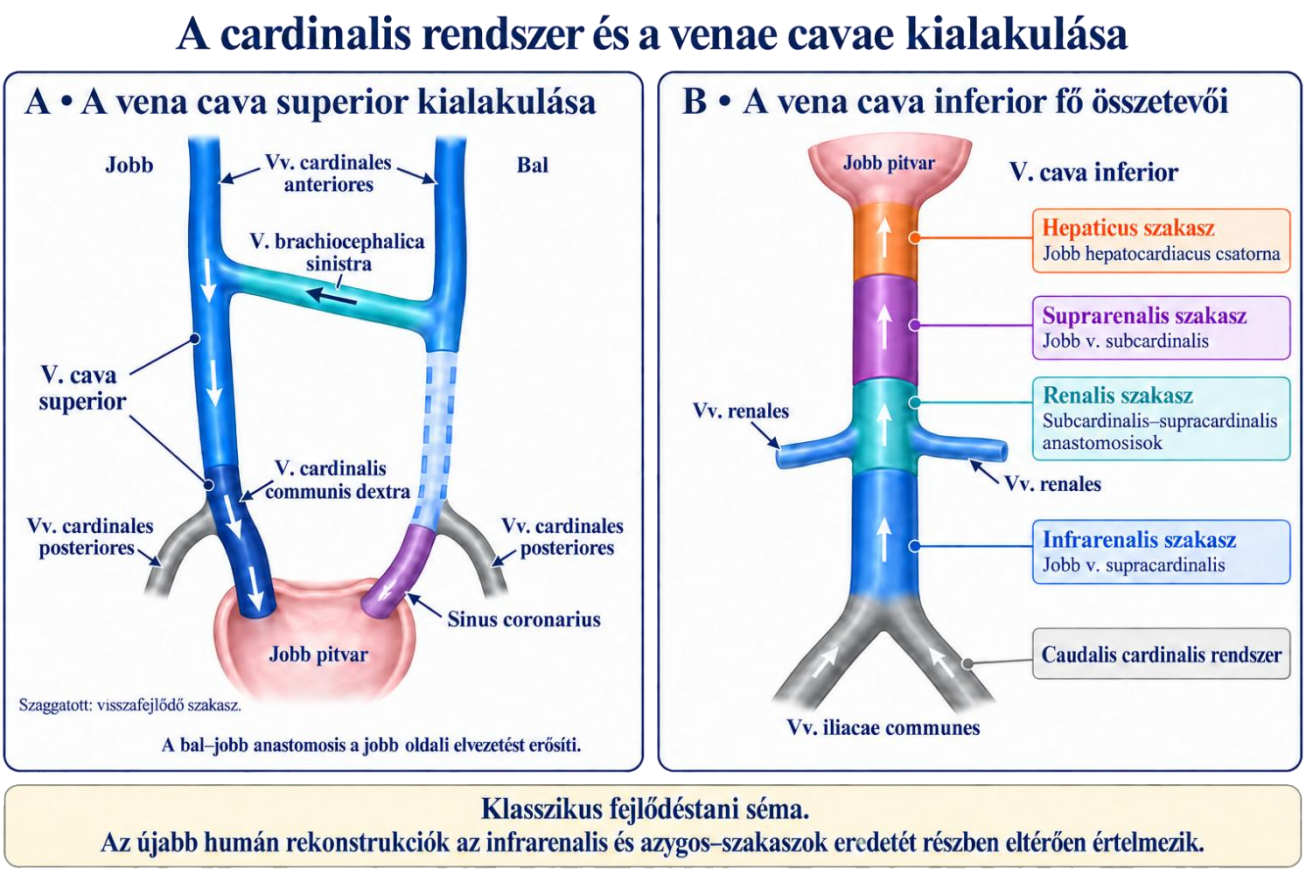
7.2.5.4 A vena cava inferior kialakulása

A caudalis testfél vénás elvezetése a vesék, mellékvesék és ivarmirigyek fejlődésével együtt jelentősen átrendeződik. A korai posterior cardinalis vénákhoz új vénás hálózatok és hosszanti elvezetési utak kapcsolódnak. A hagyományos fejlődéstani leírás ezek között **subcardinalis**, **supracardinalis**, illetve egyes felosztásokban **sacrocardinalis** vénákat különít el.

A vena cava inferior több szakaszból épül fel. A klasszikus oktatási séma a következő fő hozzájárulásokat emeli ki:

A VENA CAVA INFERIOR SZAKASZA	HAGYOMÁNYOSAN MEGADOTT FŐ EREDET
Hepaticus szakasz	Jobb hepatocardiacus csatorna, a vitellin rendszer részeként
Suprarenalis szakasz	Jobb subcardinalis véna és kapcsolata a hepaticus elvezetéssel
Renalis szakasz	A vese szintjében kialakuló, főként subcardinalis–supracardinalis anastomosisok
Infrarenalis szakasz	A klasszikus modellben a jobb supracardinalis véna

A caudalis cardinalis rendszer és harántösszeköttetései a medence nagy vénáinak, köztük a venae iliacae communesnak a kialakulásában vesznek részt.



7.17. ábra: A cardinalis rendszer átalakulása és a venae cavae eredete. ***A:*** *Az anterior cardinalis vénák közötti anastomosisból kialakuló bal vena brachiocephalica a jobb oldalra tereli a vért. A vena cava superior a jobb anterior cardinalis véna caudalis szakaszából és a jobb közös cardinalis vénából fejlődik.* ***B:*** *A színezett szakaszok a vena cava inferior összetett eredetét mutatják a klasszikus fejlődéstani modell szerint. Az újabb humán rekonstrukciók egyes értelepek elkülönítését eltérően értelmezik. A rajz fejlődési összefüggéseket szemléltet, nem egyetlen időpont anatómiai állapotát.*

Fejlődéstani pontosítás: A táblázat jól használható tanulási modell, de az egyes hosszanti vénák elnevezése és fejlődési elkülönítése nem egységes. Újabb, sorozatos humán embriórekonstrukciók az infrarenalis vena cava inferior és az azygos-rendszer kialakulását a caudalis cardinalis vénák átépülésével magyarázzák, különálló supracardinalis rendszer feltételezése nélkül. A lényeg ezért a páros hálózatok közötti összeköttetések kialakulása, a jobb oldali elvezetés megerősödése és bizonyos bal oldali szakaszok regressziója.

7.2.5.5 A vesevénák és az azygos-rendszer

A vesék szintjében az aorta előtt és mögött is kialakulnak vénás összeköttetések. Ezek átépülésével a **vena renalis sinistra** rendszerint az aorta előtt keresztezi a középvonalat, és a jobb oldalon elhelyezkedő vena cava inferiorba ömlik. A dorsalis összeköttetés fennmaradása retroaorticus, mindkét út fennmaradása pedig circumaorticus bal vesevénát eredményezhet.

A subcardinalis hálózat az ivarmirigyek vénás elvezetésében is részt vesz. A későbbi oldalkülönbség — a jobb vena gonadalis közvetlenül a vena cava inferiorba, a bal a vena renalis sinistrába ömlik — a vénás rendszer aszimmetrikus átépülését tükrözi.

A mellkasi testfal elvezetésében fennmaradó hosszanti vénás utakból fejlődik az **azygos–hemiazygos rendszer**. A jobb oldali vena azygos a vena cava superiorhoz vezeti a vért; a bal oldali hemiazygos-vénák harántösszeköttetésekkel kapcsolódnak hozzá. Ez a hálózat később a két vena cava rendszere közötti kerülő keringési útvonalként is működhet.

7.2.5.6 A pulmonalis vénák kapcsolódása a bal pitvarhoz

A tüdő vénás elvezetése a fejlődő tüdő érhálózata és a bal pitvari terület között kialakuló **közös pulmonalis vénás kapcsolatból** szerveződik. Ez fejlődéstanilag elkülönül a szisztémás vénákat fogadó sinus venosustól.

A közös pulmonalis véna és proximalis ágainak beépülése, valamint a pitvarfal növekedése során rendszerint négy önálló pulmonalis vénás szájadék alakul ki. A folyamat hozzájárul a bal pitvar sima falú vénás részének kialakulásához. A szájadékok számának eltérése önmagában lehet anatómiai variáció; ettől megkülönböztetendő a tüdővénák kóros csatlakozása.

7.2.5.7 Klinikai vonatkozások

Perzisztáló bal vena cava superior. A bal oldali cardinalis elvezetés fennmaradása miatt a bal felső testfél vére külön vénán juthat a szívhez. Az ér többnyire a sinus coronariusba, azon keresztül a jobb pitvarba ömlik, és izolált esetben gyakran tünetmentes. Társulhat azonban más szívfejlődési rendellenességhez, ezért prenatális felismerése részletes szívvizsgálatot indokol. Ismerete a későbbi vénás katéterezés és szívsebészeti beavatkozások során is fontos.

A vena cava inferior variációi. A bal oldali elvezetési út fennmaradása kettős vagy bal oldali vena cava inferiort eredményezhet. Ha az alsó testfél elvezetése nem kapcsolódik megfelelően a hepaticus szakaszhoz, a vér az azygos-rendszeren át érheti el a vena cava superiort: ez az **azygos-folytatódás**. Ilyenkor a májvénák rendszerint külön jutnak a jobb pitvarba. Az eltérés lehet izolált, de heterotaxiához is társulhat.

Perzisztáló jobb vena umbilicalis. A jobb umbilicalis véna fennmaradása önmagában nem feltétlenül okoz keringési zavart. A gyakoribb intrahepaticus forma rendszerint kapcsolódik a portalis rendszerhez, és ductus venosus is jelen van. Az extrahepaticus elvezetés gyakrabban társul a ductus venosus hiányával és jelentősebb haemodinamikai terheléssel. A megítélést az elvezetési út, a portalis rendszer, a szívműködés és a társuló eltérések határozzák meg.

A szív, valamint az artériás és vénás rendszer fejlődése teremti meg a magzati keringés anatómiai alapját. A foramen ovale, a ductus arteriosus és a ductus venosus kialakulását az előző alfejezetek ismertették. E képletek magzati működését, a véráramlás útvonalait és a születés utáni keringési átmenetet a 6.7.2.1 A magzati keringés és annak átalakulása című alfejezet tárgyalja.

7.2.6 A nyirokrendszer fejlődése

A nyirokrendszer a szövetközti folyadék és fehérjék visszavezetésével egészíti ki a vérkeringést. Emellett részt vesz az immunsejtek közlekedésében és a bélből felszívódó zsírok szállításában. Fejlődése szorosan kapcsolódik a vénás rendszerhez, de a nyirokerek önálló szerkezeti és működési sajátosságokat alakítanak ki.

A nyirokérhálózat és a nyirokszervek fejlődése egymással összefüggő, de eltérő folyamat. A nyirokerek endothelialis csatornákból szerveződnek, míg a nyirokszervek kialakulásához a helyi szöveti váz és a betelepülő haematopoietikus eredetű sejtek együttműködése szükséges. Az alábbi

időpontok a megtermékenyítéstől számított fejlődési kort jelölik.

7.2.6.1 A nyirokerek kialakulása

Az első nyirokértelepek a vérerek megjelenését követően, körülbelül a **6. fejlődési héten** válnak felismerhetővé. A klasszikus fejlődéstani modell szerint a cardinalis vénák endotheliumának egyes sejtjei nyirokér-endothelsejtekké differenciálódnak, majd a vénákból kibimbózva önálló nyirokértelepeket hoznak létre.

A nyirokérsejtek azonosságának kialakításában és fenntartásában meghatározó a **PROX1** transzkripciós faktor. A sejtek növekedését és vándorlását többek között a **VEGF-C–VEGFR-3 jelátviteli rendszer** szabályozza.

A vénás eredet fontos alapelv, de nem tekinthető minden szervben kizárólagosnak. Elsősorban állatkísérletes sejtvonal-követéses vizsgálatok egyes nyirokérhálózatokban nem vénás elődsejtek hozzájárulását is kimutatták. Ezek részaránya és pontos humán megfelelője nem minden területen tisztázott.

7.2.6.2 Az elsődleges nyirokzsákok

Az embrionális időszak végére a hagyományos anatómiai leírás **hat elsődleges nyirokzsákot** különít el:

NYIROKZSÁK	ELHELYEZKEDÉS ÉS FŐ KAPCSOLATOK
Két jugularis nyirokzsák	A nyaki vénás rendszer közelében; a fej, a nyak és a felső végtagok nyirokelvezetéséhez kapcsolódnak
Két iliacalis nyirokzsák	A medence nagy vénái mellett; az alsó testfél és az alsó végtagok hálózatához kapcsolódnak
Retroperitonealis nyirokzsák	A hátsó hasfal területén; a hasi zsigeri nyirokhálózat fejlődésében vesz részt
Cisterna chyli telepe	A hátsó hasi nyirokutakhoz kapcsolódik; a mellvezeték caudalis gyűjtőterületének kialakulásában vesz részt

A nyirokzsákok között összeköttetések fejlődnek, és a periféria felé terjedő nyirokerek fokozatosan behálózzák a szöveteket. A „hat nyirokzsák" leírás tájékozódási séma: nem jelenti azt, hogy minden későbbi nyirokér egyetlen, pontosan körülhatárolt zsákból vezethető le.

7.2.6.3 A nagy nyiroktörzsek és a vénás kapcsolatok

A jugularis nyirokzsákokat és a hasi nyirokgyűjtő területet kezdetben két hosszanti nyirokút köti össze. A köztük kialakuló anastomosisok, valamint egyes szakaszok fennmaradása és visszafejlődése hozza létre a végleges elvezetési rendszert.

A **ductus thoracicus** a klasszikus modell szerint a jobb oldali hosszanti csatorna caudalis részéből, egy harántirányú összeköttetésből és a bal oldali csatorna cranialis részéből szerveződik. Ez magyarázza, hogy alsó szakasza rendszerint jobb oldalon halad, majd a mellkasban balra kereszteződik. A nyirok végül többnyire a bal **angulus venosus**, vagyis a vena jugularis interna és a vena subclavia találkozásának környezetében jut vissza a vérkeringésbe.

A jobb felső testnegyed nyirokelvezetése a jobb oldali nyiroktörzseken keresztül történik. Ezek rövid **ductus lymphaticus dexterré** egyesülhetnek, vagy külön nyílhatnak a vénás rendszerbe. A nagy nyirokutak lefutása, egyesülése és beszájadzása jelentős anatómiai változatosságot mutat; a cisterna chyli sem mindenkinél különül el tágult tömlőként.

7.2.6.4 A nyirokérhálózat érése

A kezdeti nyirokérhálózat átépülésével elkülönülnek a folyadékfelvételre alkalmas **kezdeti nyirokerek**, valamint az elvezetést biztosító **gyűjtő nyirokerek**. Az előbbiek vékony endothelialis fala elősegíti a szövetközti folyadék bejutását; az utóbbiakban billentyűk és szakaszos simaizomborítás fejlődik.

A billentyűk és a nyirokerek falának összehúzódása a környező szövetek mozgásával együtt segítik az egyirányú nyirokáramlást. A nyirok–véna átmenetben kialakuló specializált kapcsolatok és billentyűk a vér visszaáramlását is korlátozzák. A hálózat érése a magzati életben és a születés után is folytatódik.

7.2.6.5 A nyirokcsomók kialakulása

A **nyirokcsomók** a fejlődő nyirokutak meghatározott pontjain szerveződnek. Kialakulásukban mesenchymalis eredetű stromasejtek, nyirokér-endothelsejtek és haematopoietikus eredetű sejtek vesznek részt.

A nyirokszövet kialakulását elősegítő sejtek, az úgynevezett **lymphoid tissue inducer sejtek**, jelzéseket adnak a helyi stromasejteknek. A kölcsönös jelátvitel további sejtek odavándorlását és a nyirokcsomótelep növekedését segíti.

A magzati fejlődés során fokozatosan kialakul a kötőszövetes váz, a sinusok rendszere és a lymphocyták jellegzetes területi elrendeződése.

A régebbi leírások ezt a nyirokzsákok mesenchymával történő benövésével szemléltetik. A folyamat azonban aktívan szabályozott szervképződés: **a lymphocyták nem a helyi mesenchymából keletkeznek**, hanem haematopoietikus elődsejtek leszármazottaiként települnek be. A nyirokcsomók funkcionális érése a születés utáni antigéningerek hatására is folytatódik.

7.2.6.6 A nyirokszervek eltérő fejlődési eredete

A nyirokszervek nem egységes eredetűek. A szervi váz és a benne elhelyezkedő immunsejtek származását külön kell értelmezni.

- **Thymus:** epithelialis állománya elsősorban a harmadik garattasak ventralis részének endodermájából fejlődik. Páros telepei caudalisan vándorolnak, és a mellkas felső részében helyezkednek el. A T-sejtek előalakjai a vérképző rendszerből érkeznek; érésükhöz a thymus sajátos epithelialis környezete szükséges.
- **Lép:** telepe a dorsalis mesogastrium mesenchymájában jelenik meg. A szerv tehát mesodermalis eredetű, bár a fejlődő gyomorhoz szorosan kapcsolódik. Nyirokszöveti szerkezete a betelepülő haematopoietikus sejtek és a helyi stromasejtek együttműködésével szerveződik.
- **Tonsillák és nyálkahártyához társult nyirokszövet:** helyi szöveti környezetben, lymphoid sejtek betelepülésével alakulnak ki. A tonsilla palatina hámtelepe a második garattasakhoz kapcsolódik; lymphocytái haematopoietikus eredetűek.

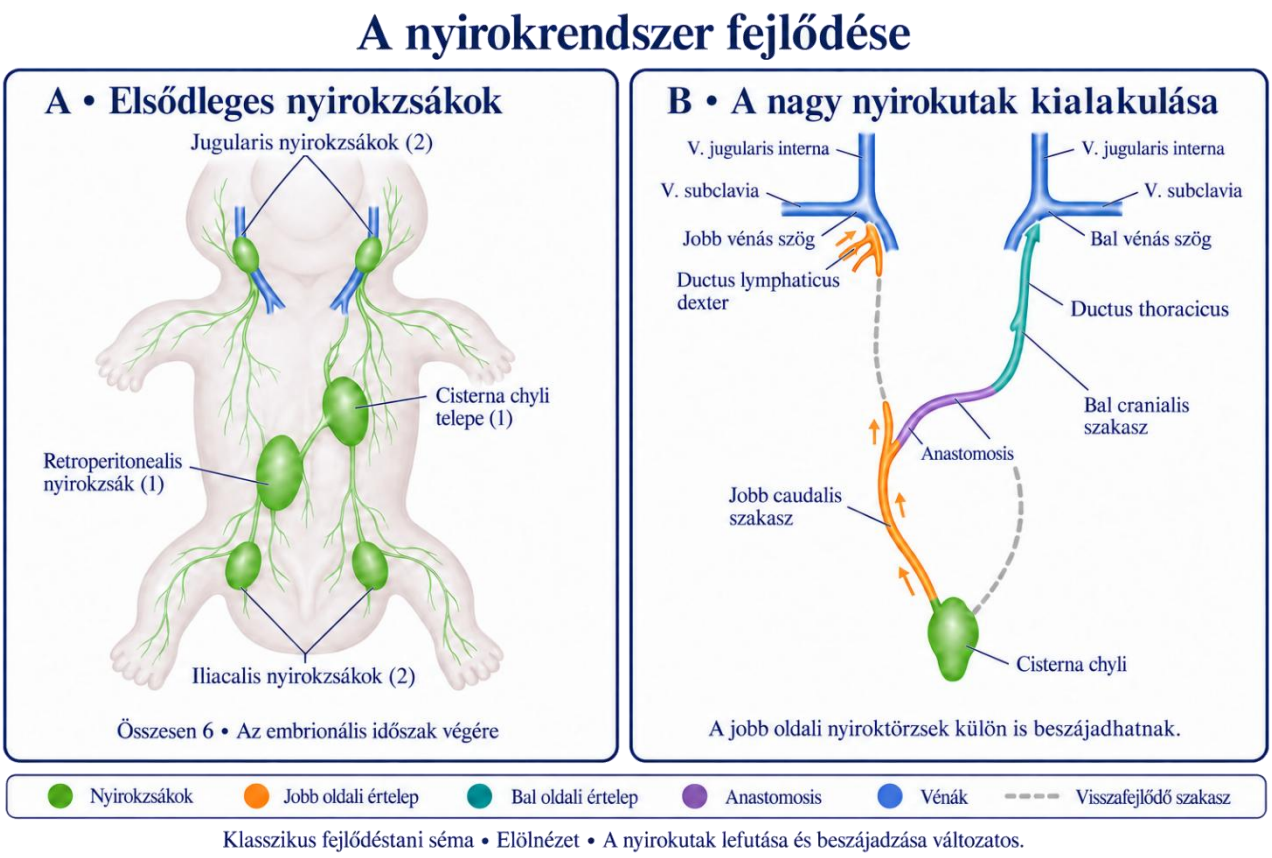
A csontvelő vérképző működésének kialakulását a 7.2.1 alfejezet tárgyalja.

Klinikai vonatkozások

Cysticus hygroma és nyirokér-malformatiók. A nyirokerek fejlődési zavara tágult, folyadékkal telt üregeket eredményezhet. A magzati nyaki cysticus hygroma rendszerint septált folyadékgyülemként jelenik meg az occipitocervicalis régióban. Kialakulásában a nyirokelvezetés és a nyirok–vénás kapcsolatok zavara is szerepet játszhat.

A lelet kromoszóma-rendellenességekhez, például Turner-szindrómához vagy trisomiákhoz, továbbá egygénes kórképekhez, köztük Noonan-szindrómához társulhat, de önmagában nem jelent genetikai diagnózist. Részletes ultrahangvizsgálatot, a szív vizsgálatát és genetikai tanácsadást indokol. Súlyos nyirokelvezetési zavar generalizált oedemához és hydropshoz vezethet; ugyanakkor nem minden magzati hydrops nyirokrendszeri eredetű.

Primer lymphoedema. A nyirokerek számának, szerkezetének vagy működésének fejlődési eltérése tartós szöveti folyadékfelszaporodást okozhat. Ez megjelenhet születéskor, de későbbi életkorban is felismerhetővé válhat. A Milroy-betegség rendszerint veleszületett vagy kora csecsemőkorban jelentkező, főként az alsó végtagokat érintő lymphoedema. Gyakran a VEGFR-3 receptort kódoló FLT4 gén heterozigóta kóroki variánsa áll a hátterében; öröklődése autoszomális domináns, változó megjelenéssel. Nem minden veleszületett lymphoedema Milroy-betegség.



7.18. ábra: A nyirokrendszer fejlődése. ***A:*** *A klasszikus leírás hat elsődleges nyirokzsákot különít el: két jugularis, két iliacalis és egy retroperitonealis nyirokzsákot, valamint a cisterna chyli telepét.* ***B:*** *A ductus thoracicus a jobb oldali hosszanti nyirokút caudalis és a bal oldali út cranialis szakaszából, valamint az ezeket összekötő anastomosisból szerveződik, és a bal vénás szög környezetében nyílik a vénás rendszerbe. A szaggatott vonalak a visszafejlődő szakaszokat jelölik. Elölnézeti, klasszikus fejlődéstani séma; a nyirokutak lefutása és beszájadzása egyéni változatosságot mutat.*

7.3 A légzőszervek fejlődése

A légzőrendszer fejlődése a 4. embrionális héten kezdődik, de a tüdő szerkezeti érése a születéssel nem fejeződik be. A légúti telepből először az elvezető légutak elágazó rendszere alakul ki, majd fokozatosan létrejönnek a gázcserére alkalmas distalis légterek és az azokhoz szorosan kapcsolódó kapillárisok.

A légzőrendszer kialakulásának alapja az **endodermalis hám és a környező mesenchyma kölcsönhatása**. A hámtelep növekedése és elágazódása együtt zajlik a kötőszövet, a porc, a simaizomzat és az érhálózat fejlődésével. A magzati életben a gázcserét a placenta biztosítja; a tüdő fejlődésének eredményeként válik lehetővé a születés utáni pulmonalis gázcsere.

A fejezet időpontjai a **megtermékenyítéstől számított fejlődési kort** jelölik. A szülészeti várandóssági kor ennél hozzávetőleg két héttel több.

7.3.1 A légúti telep kialakulása és elkülönülése az előbéltől

A 4. fejlődési héten az előbél ventralis falában megjelenik a légzőszervi hámterület. Ebből alakul ki a **laryngotrachealis diverticulum**, amely caudalisan növekszik, és distalis végén létrehozza a tüdőtelepet.

A fejlődő előbél ventralis légúti és dorsalis oesophagealis területe fokozatosan elkülönül. A klasszikus leírás ezt a **septum tracheooesophageale** kialakulásával szemlélteti. A folyamat azonban nem pusztán két redő egyszerű összenövése: a hám és a környező mesenchyma összehangolt átrendeződése, a sejtkapcsolatok változása és a két cső növekedése együttesen alakítja ki a különálló tracheát és oesophagust.

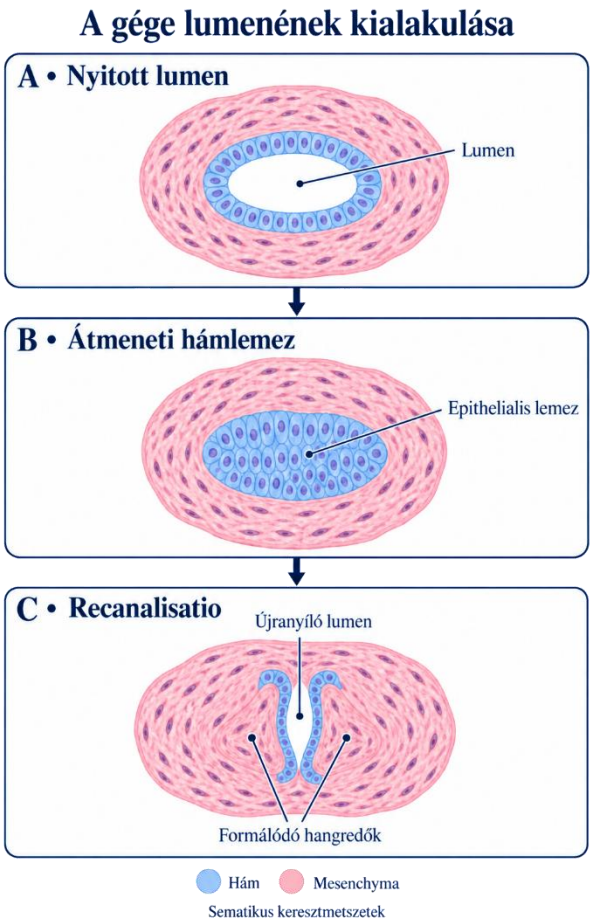
A légúti rendszer cranialisan megőrzi kapcsolatát a garattal a későbbi gégebemenet területén. A légzőszervi hámsejtek sorsának kijelölésében több jelátviteli út vesz részt; az **NKX2-1** transzkripciós faktor a korai légzőszervi hám jellegzetes szabályozója.

A fő szöveti összetevők eredete:

SZÖVET VAGY KÉPLET	FŐ FEJLŐDÉSI EREDET
A gége, trachea, bronchusok és distalis légterek hámja; a légúti mirigyek hámállománya	Előbél-endoderma
A trachea és bronchusok porca, simaizomzata és kötőszövete	Környező splanchnicus mesoderma
A tüdő kötőszövetes állománya és érhálózatának fő összetevői	Mesodermalis szövetek
Pleura visceralis	Splanchnicus mesoderma
Pleura parietalis	Somaticus mesoderma

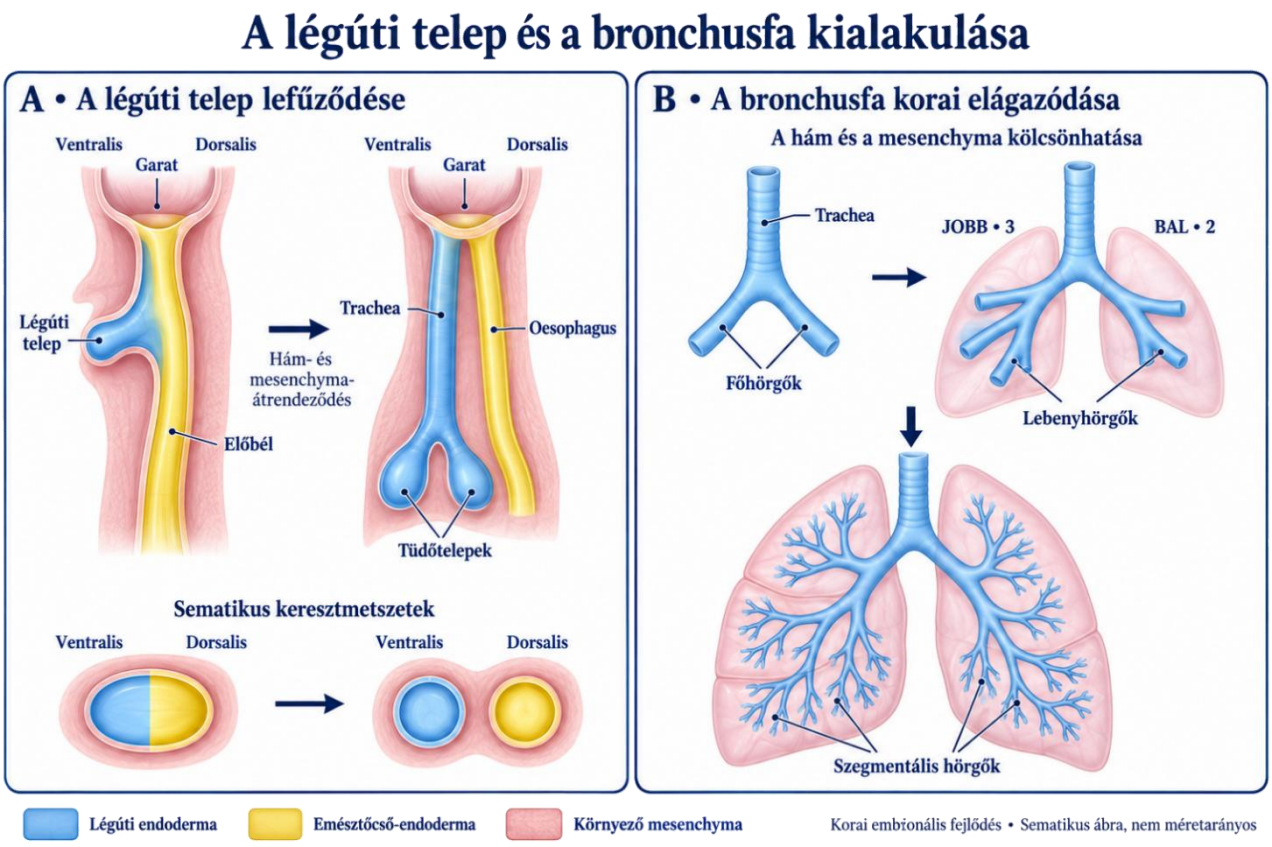
A gége támasztóelemeinek és izmainak fejlődése a garatívekhez kapcsolódik, ezért eredetük külön tárgyalandó.

7.3.2 A gége és a légcső fejlődése



*7.19. ábra: A gége lumenének kialakulása. **A–B:** Az endodermalis hám felszaporodásával átmeneti epithelialis lemez képződik, amely beszűkíti a fejlődő gége lumenét. **C:** A hám és a környező mesenchyma átrendeződésével a lumen újranyílik (recanalisatio), és formálódnak a hangredők. A sematikus keresztmetszetek a gégefejlődés egy részfolyamatát szemléltetik; nem méretarányosak.*

A **gége (larynx)** hámja a laryngotrachealis telep cranialis részének endodermájából fejlődik. A környező mesenchyma növekedése átalakítja a gégebemenetet, és létrehozza a gége porcos és izmos elemeinek telepeit. A gége fejlődése különösen a IV. és VI. garatív területével függ



7.20. ábra: A légúti telep lefűződése és a bronchusfa kialakulása. ***A:*** *Az előbél ventralis légúti területe a hám és a környező mesenchyma átrendeződésével elkülönül a dorsalis oesophagustól, miközben cranialisan megőrzi kapcsolatát a garattal.* ***B:*** *A két főhörgőtelep további elágazódásával jobb oldalon három, bal oldalon két lebenyhörgő, majd szegmentális bronchusok képződnek. A kék és sárga szín az endodermalis hám eltérő fejlődési területeit jelöli. Az ábra sematikus; az A panel oldalnézeti és keresztmetszeti, a B panel elölnézeti elrendeződést szemléltet.*

össze; az epiglottis a hypopharyngealis eminentiához kapcsolódó telepből formálódik.

A gégehám felszaporodása során átmeneti epithelialis lemez képződik, amely jelentősen beszűkíti, illetve egyes területeken elzárja a lument. Az ezt követő átrendeződés és **recanalisatio** során kialakulnak a gége üregei és a hangredők körvonalai. A folyamat zavara congenitalis gégehártyát vagy súlyosabb légúti elzáródást eredményezhet.

A gégeizmok beidegzése megőrzi a garatívekhez kapcsolódó fejlődési viszonyokat. A IV. ívhez társuló m. cricothyroideust a **n. laryngeus superior külső ága**, a többi belső gégeizmot a **n. laryngeus recurrens** idegzi be. A recurrens idegek eltérő jobb–bal oldali lefutása az aortaívartériák átalakulásával függ össze.

A **trachea** hámja és mirigyei endodermalis eredetűek. A környező mesenchymából porcos támasztóelemek, kötőszövet és dorsalisan a m. trachealis fejlődik.

7.3.3 A bronchusfa elágazódása

A tüdőtelep két **primer bronchusbimbóra** oszlik, amelyekből a jobb és bal főhörgő fejlődik. A további elágazódás során jobb oldalon három, bal oldalon két lebenyi bronchustelep jelenik meg. Ez alapozza meg a jobb tüdő három- és a bal tüdő kétlebenyes szerkezetét.

A lebenyi bronchusokból szegmentális bronchusok, majd egyre kisebb légúti ágak képződnek. A szegmentális elágazódás hozza létre a **bronchopulmonalis szegmentumok** alapvető rendjét. Az elágazódás nem minden szinten egyszerű, szimmetrikus kettéoszlás: oldalágképződés és eltérő síkokban történő oszlás egyaránt részt vesz benne.

Az **elágazódási morphogenesis** a hám és a mesenchyma kölcsönös jelzésein alapul. A mesenchymalis **FGF10** az epithelialis FGFR2b receptoron keresztül elősegíti a bimbók növekedését. A hámból származó **SHH**, valamint a BMP-, WNT- és más jelátviteli rendszerek visszacsatolással szabályozzák az elágazódás helyét és ütemét. A fejlődést ezért nem egyetlen növekedési faktor, hanem egymással együttműködő jelzések hálózata irányítja.

7.3.4 A tüdő növekedése, a pleura és az érhálózat

A növekvő tüdőtelepek a kialakuló pleuralis üregekbe terjednek. Felszínüket a **pleura visceralis**, a mellkasfal belső

felszínét a **pleura parietalis** borítja. A két lemez a tüdőgyökérnél folytonos egymással.

A bronchusok elágazódását az érhálózat fejlődése kíséri. A distalis hámterületek közelében egyre sűrűbb kapillárishálózat szerveződik. A későbbi gázcseréhez nem elegendő a légterek kialakulása: a kapillárisoknak közel kell kerülniük az elvékonyodó hámhoz, és megfelelő pulmonalis véráramlásnak is létre kell jönnie. A pulmonalis artériák és vénák nagyérkapcsolatait a 7.2. alfejezet tárgyalja.

A tüdő növekedésének mechanikai feltételei is fontosak. A magzati tüdőhám folyadékot választ ki; a légutakban lévő **tüdőfolyadék** és a magzati légzőmozgások hozzájárulnak a fejlődő tüdő megfelelő tágulásához. A tüdőfolyadék nem egyszerűen belélegzett magzatvíz, és a magzati légzőmozgások nem szolgálnak pulmonalis gázcserét.

A tartósan csökkent tágulás, a mellkasi tér beszűkülése vagy a korán kialakuló, súlyos oligohydramnion gátolhatja a tüdő növekedését.

7.3.5 A tüdő szöveti érésének szakaszai

A tüdő fejlődését öt, egymással átfedő szakaszra osztjuk. Az időhatárok megközelítőek: a fejlődés különböző területeken eltérő ütemben haladhat, és az egyes közlemények határértékei sem teljesen egységesek.

SZAKASZ	MEGKÖZELÍTŐ FEJLŐDÉSI IDŐ	FŐ ESEMÉNYEK
Embrionális	4–7. hét	Légúti telep, főhörgők, lebenyi és korai szegmentális elágazódások kialakulása
Pseudoglandularis	5–17. hét	Az elvezető légutak intenzív elágazódása; mirigyszerű szövettani kép
Canalicularis	16–26. hét	Distalis légúti tágulás, hámsejt-differenciálódás és fokozódó vascularisatio
Saccularis	Körülbelül a 24. héttől a terminusig	Terminális tömlők kialakulása, a hám–kapilláris kapcsolat szorosabbá válása
Alveolaris	A késői magzati időszaktól a születés után is	Másodlagos sövényképződés, alveolusképződés és a gázcserélő felszín növekedése

A táblázat megtermékenyítéstől számított heteket használ; az alveolaris fejlődés kezdete a szövettani meghatározástól is függ.



7.21. ábra: A tüdő szöveti érésének fő szakaszai. A pseudoglandularis szakasz elágazó hámcsöveit a canalicularis időszakban tágulló járatok, differenciálódó hám és fokozódó vascularisatio követi. A saccularis szakaszban terminális tömlők alakulnak ki, és elvékonyodik a hám–kapilláris gát. Az alveolaris fejlődés során másodlagos sövények osztják tovább a légtereket, növelve a gázcserélő felszínt. A betét a hám és a kapilláris szoros kapcsolatát mutatja. Az időhatárok átfednek, és a megtermékenyítéstől számítandók. A magzati légtereket folyadék tölti ki; az alveolusképződés születés után is folytatódik.

Pseudoglandularis szakasz. A sűrű mesenchymában elhelyezkedő, elágazó hámcsövek mirigyre emlékeztető képet adnak. Kialakul az elvezető légutak jelentős része, de még nincsenek megfelelően differenciált, hatékony gázcserére alkalmas distalis légterek.

Canalicularis szakasz. A distalis járatok tágulnak, környezetükben fokozódik a kapillárisképződés, és előrehalad a hámsejtek differenciálódása. Egyes sejtek elvékonyodnak, mások megtartják köbös jellegüket, és a surfactanttermelő sejtvonal irányába fejlődnek. A hám és a kapillárisok közelsége megteremti a későbbi levegő–vér gát alapját.

Saccularis szakasz. A distalis légterek terminális tömlőkké tágulnak. Közöttük a kötőszövetes állomány elvékonyodik, a kapillárisok szorosan megközelítik a hámot. A surfactantrendszer érése is előrehalad. A terminális tömlők azonban még nem azonosak az érett tüdő alveolusaival.

Alveolaris szakasz. A nagyobb distalis légterekbe benyúló másodlagos sövények kisebb egységekre osztják a teret. Ezzel nő az alveolusok száma és a gázcserélő felszín. Az alveolusképződést a kapillárishálózat és az interstitialis szövetek átépülése kíséri. A folyamat a születés után intenzíven folytatódik, és nem tekinthető egyetlen korai gyermekkori életévben végleg lezártnak.

A **tüdőérettség nem egyetlen konkrét hét elérését jelenti**. A légzési alkalmazkodást a gázcserélő felszín, az érhálózat, a surfactantrendszer és a légzésszabályozás fejlettsége együttesen határozza meg. A surfactant működését és a születés utáni légzési átmenetet a 6.7.2.2 Tüdőérés és a surfactant című alfejezet ismerteti.

7.3.6 Fontosabb fejlődési rendellenességek

7.3.6.1 Oesophagusatresia és tracheooesophagealis fistula

Az előbél légúti és oesophagealis részének kóros fejlődése nyelőcső-elzáródást és rendellenes légcső–nyelőcső összeköttetést eredményezhet. A leggyakoribb forma proximalis, vakon végződő oesophagusszakasz mellett **distalis tracheooesophagealis fistulával** jár. Fistula atresia nélkül is előfordulhat.

Prenatálisan polyhydramnion és kicsiny vagy nem látható gyomortelődés keltheti fel a gyanút, de egyik jel sem kötelező vagy önmagában diagnosztikus. Újszülöttkorban fokozott nyálzás, etetéskor köhögés, fulladás vagy cyanosis jelentkezhet. Gyanú esetén az etetést fel kell függeszteni, és sürgős neonatológiai vizsgálat szükséges. Az eltérés más szervi rendellenességekkel, például a VACTERL-asszociáció részeként is megjelenhet.

7.3.6.2 Veleszületett légúti szűkületek és elzáródások

A gége lumenének kialakulási zavara gégehártyát, stenosist vagy atresiát okozhat. A trachea szűkülete például teljes porcos gyűrűkkel társulhat. A súlyos magzati felső légúti elzáródás következtében a tüdőfolyadék nem tud megfelelően kiürülni, a tüdők megnagyobbodhatnak, és keringési terhelés alakulhat ki. Az ilyen eltérések felismerése a szülés helyének és az újszülött légútbiztosításának előzetes megtervezését teszi szükségessé.

7.3.6.3 Congenitalis pulmonalis légúti malformatio

A **congenital pulmonary airway malformation (CPAM)** a tüdő fejlődési rendellenességeinek heterogén csoportja, amelyben kórosan szerveződött, gyakran cysticus légúti képletek helyettesítik a normális tüdőállomány egy részét. Régebbi elnevezése congenitalis cysticus adenomatoid malformatio, azaz CCAM.

A prenatális megjelenés a cysták méretétől és a laesio szerkezetétől függ. Nagy elváltozás mediastinalis eltolódást, a környező tüdő összenyomását és súlyos esetben hydropsot okozhat. A kórjóslatot ezért nem csupán a cysticus jelleg, hanem a méret, a növekedés és a keringési hatás együtt határozza meg.

7.3.6.4 Bronchopulmonalis sequestratio

A **bronchopulmonalis sequestratio** olyan kóros tüdőszövet, amelynek nincs szabályos kapcsolata a bronchusfával, és artériás vérellátását rendszerint a szisztémás keringésből, gyakran az aortából kapja. A szisztémás tápláló ér felismerése fontos elkülönítő jel. A sequestratio lehet a tüdő saját pleuraborításán belül vagy külön pleurával körülvéve; CPAM-mal kevert formák is léteznek.

7.3.6.5 Pulmonalis hypoplasia és congenitalis rekeszsérv

Pulmonalis hypoplasiában a légutak, a gázcserélő tüdőállomány és az érhálózat fejlettsége elmarad a várhatótól. Kialakulhat tartós oligohydramnion, mellkasi térfoglalás, csökkent mellkasméret vagy más fejlődési zavar következtében.

A **congenitalis rekeszsérvben** hasi szervek kerülhetnek a mellkasba. A kórkép jelentőségét a tüdő hypoplasiája és a

pulmonalis érhálózat eltérései, illetve a születés utáni pulmonalis hypertensio határozzák meg. A tüdőfejlődési zavar nem minden esetben vezethető vissza kizárólag mechanikai összenyomásra. A rekesz anatómiai fejlődése külön tárgyalható; légzőszervi következményei azonban ehhez a fejezethez tartoznak.

7.4 Az emésztőszervek fejlődése

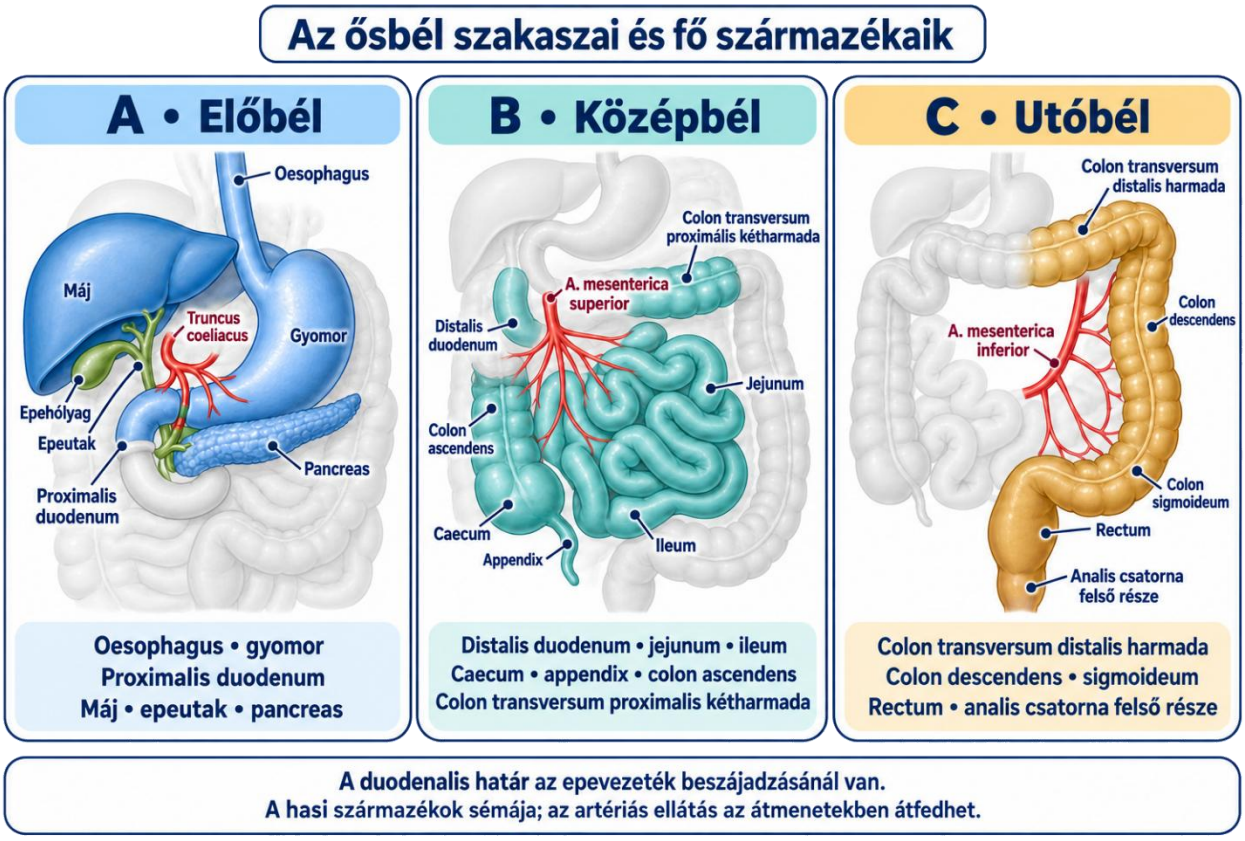
Az emésztőrendszer fejlődése az ősbélcső kialakulásával kezdődik. A kezdetben egyszerű cső különböző szakaszaiból eltérő szerkezetű és működésű szervek fejlődnek; hámjának kitüremkedéseiből többek között a máj, az epeutak és a pancreas telepei keletkeznek. A folyamatot a hám és a környező mesenchyma kölcsönhatásai, az egyenlőtlen növekedés, valamint a szervek és a bélfodor térbeli átrendeződése irányítja.

Az emésztőcsatorna hámja és mirigyhámja túlnyomórészt endodermalis eredetű. Kötőszövetes és simaizmos összetevőinek többsége a splanchnicus mesodermából, enteralis idegsejtjei és gliasejtjei pedig velőléc-eredetű előalakokból fejlődnek. Az alapvető szervtelepek az embrionális időszakban kialakulnak, de a felszívó, szekréciós és motoros működések érése a magzati életben és születés után is folytatódik.

7.4.1 Az ősbélcső és a bélfodor kialakulása

A 4. héten a fej- és farokredő, valamint az oldalredők kialakulásával az endodermával bélelt szikzacskó egy része az embrió testébe kerül. A lefűződés eredményeként létrejövő ősbélcső cranialis és caudalis vége kezdetben zárt; középső szakasza a fokozatosan szűkülő szikzacskóvezetéken (*ductus vitellinus*) keresztül még összeköttetésben marad a szikzacskóval.

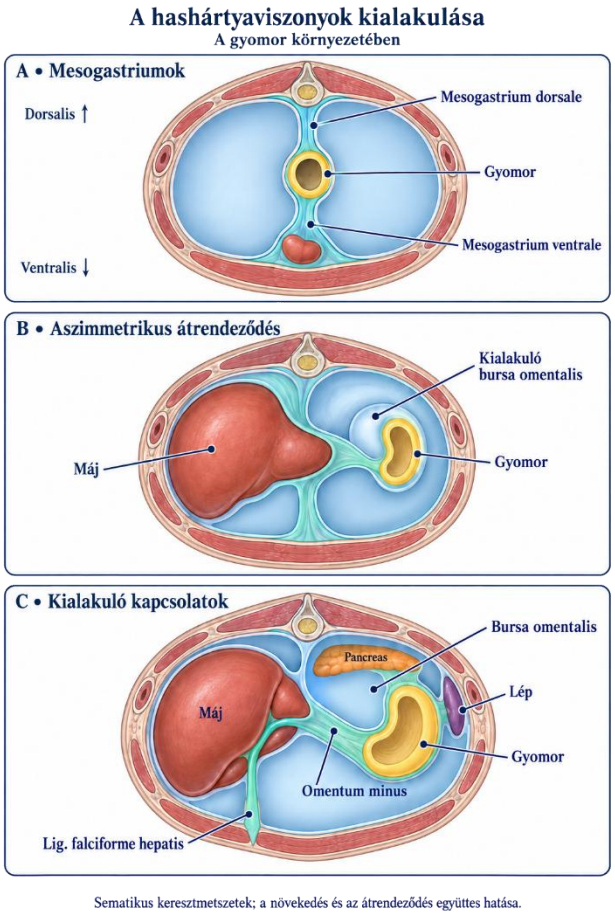
Az ősbél cranialis végét a szájgarathártya (*membrana oropharyngea*), caudalis végét a cloacahártya (*membrana cloacalis*) határolja. Ezeken a helyeken az ectoderma és az endoderma közvetlenül érintkezik, közéjük nem ékelődik mesoderma. Az ősbél három fő szakaszra osztható. Hasi származékaik artériás ellátása követi ezt a fejlődéstani felosztást.



7.22. ábra: Az ősbél szakaszai és fő származékaik. A kék az előbél, a türkiz a középbél, a sárga az utóbél származékait emeli ki. Hasi területeik fő artériái rendre a truncus coeliacus, az a. mesenterica superior és az a. mesenterica inferior. Az előbél–középbél határ a duodenumban az epevezeték beszájadzásánál, a középbél–utóbél határ a colon transversum distalis harmadának kezdetén található. Az ábra fejlődési eredetet szemléltet, nem egyetlen embrionális állapotot; az artériás ellátás az átmenetekben átfedhet.

A következő táblázat az alapvető fejlődési területeket szemlélteti; az artériás ellátás az átmenetekben átfedhet. A garat és az oesophagus ellátása nem vezethető le kizárólag a truncus coeliacusból.

ŐSBÉL-SZAKASZ	FŐ EMÉSZTŐSZERVI SZÁRMAZÉKOK	JELLEMZŐ HASI ARTÉRIÁS ELLÁTÁS
Előbél	Garat, oesophagus, gyomor, a duodenum proximalis része az epevezeték beszájadzásáig; máj, epeutak és pancreas	Truncus coeliacus
Középbél	A duodenum további része, jejunum, ileum, caecum, appendix, colon ascendens és a colon transversum proximalis kétharmada	A. mesenterica superior
Utóbél	A colon transversum distalis harmada, colon descendens, colon sigmoideum, rectum és az analis csatorna felső része	A. mesenterica inferior

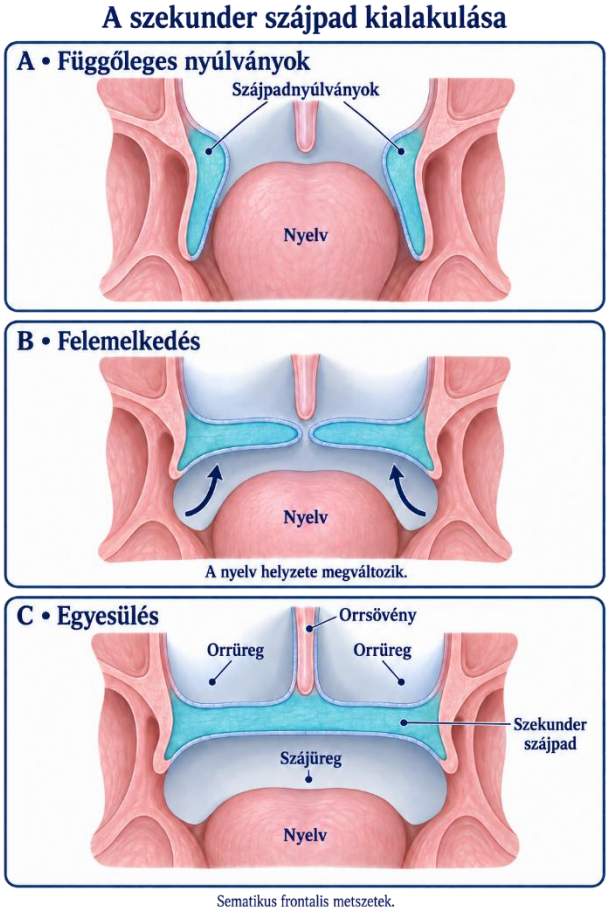


7.23. ábra: A hashártyaviszonyok kialakulása a gyomor környezetében. ***A:*** *A gyomrot kezdetben dorsalis és ventralis mesogastrium kapcsolja a testfalhoz; a májtelep a ventralis mesenterium területén növekszik.* ***B:*** *A szervek egyenlőtlen növekedésével és a mesenterium átrendeződésével kialakul a gyomor mögötti bursa omentalis.* ***C:*** *A ventralis mesenteriumból az omentum minus és a ligamentum falciforme hepatis szerveződik. A lép a dorsalis mesogastriumban fejlődik. Sematikus keresztmetszetek; a hashártya kapcsolatai a metszési síkon kívül is folytatódnak.*

A bélcsövet dorsalisan a **dorsalis mesenterium** kapcsolja a testfalhoz. Ebben haladnak a fejlődő szervek erei, nyirokerei és idegei. Ventralis mesenterium csak az előbél hasi szakaszának területén marad fenn; ebből alakul ki többek között az omentum minus és a ligamentum falciforme hepatis.

7.4.2 A szájüreg és a kapcsolódó képletek fejlődése

A primitív szájöblöt (*stomodeum*) felszíni ectoderma béleli. A szájgarathártya a 4. héten megszűnik, így kapcsolat nyílik a szájöböl és az előbél garati szakasza között. A szájüreg végleges alakját az arcnyúlványok, az állcsontok, a nyelv és a szájpad összehangolt fejlődése határozza meg.



7.24. ábra: A szekunder szájpad kialakulása. ***A:*** *A páros szájpadnyúlványok kezdetben a nyelv két oldalán, függőleges helyzetben állnak.* ***B:*** *Az állcsontok növekedésével és a nyelv helyzetváltozásával a nyúlványok a nyelv fölé emelkednek, és közelítenek egymáshoz.* ***C:*** *Középvonali egyesülésük és az orrsövénnyel való összekapcsolódásuk elválasztja az orrüreget a szájüregtől. Az érintkező hámrétegek átépülésével mesenchymalis folytonosság alakul ki. Sematikus frontalis metszetek; a primer szájpaddal való elülső kapcsolat nem látható.*

A nyelv telepei a garatívek területén jelennek meg. Elülső kétharmadának nyálkahártyája döntően az I., hátsó harmadáé főként a III. garatív területéhez kapcsolódik; a gégebemenet körüli rész kialakulásában a IV. ív is részt vesz.

Izomzatának nagy része occipitalis ősszelvényekből bevándorló izomelőalakokból fejlődik. Összetett eredetét érző, ízérző és motoros beidegzése is tükrözi.

A szájpad fejlődése választja el egymástól az orr- és szájüreget. A primer szájpad az intermaxillaris szegmentumhoz kapcsolódik, míg a szekunder szájpad a maxillaris nyúlványok páros szájpadnyúlványaiból képződik. Ezek kezdetben a nyelv két oldalán helyezkednek el, majd fölé emelkednek, és egymással, az orrsövénnyel, valamint a primer szájpaddal egyesülnek. A folyamat zavara szájpadhasadékhoz vezethet, amely a szívást és a táplálást is nehezítheti.

A fogfejlődés a szájhámból kialakuló fogléc és az alatta elhelyezkedő, velőléc-eredetű ectomesenchyma kölcsönhatásán alapul. A fogtelepek bimbó-, sapka- és harangstádiumon mennek keresztül. A zománcot hám eredetű ameloblastok, a dentint ectomesenchymalis eredetű odontoblastok termelik; a fogbél és a fogat rögzítő szövetek kialakulásában szintén az ectomesenchyma vesz részt.

A nagy nyálmirigyek a szájhámnak a környező mesenchymába növő telepeiből szerveződnek. Az ismételt elágazódás során kivezetőcsőrendszer és szekréciós végkamrák alakulnak ki; fejlődésük szorosan kapcsolódik az erek és az idegek megjelenéséhez.

7.4.3 Az oesophagus, a gyomor és a duodenum fejlődése

Az oesophagus kialakulása. Az előbél ventralis légúti területének lefűződésével dorsalisan elkülönül az oesophagus, amint azt a légzőrendszer fejlődéséről szóló fejezet ismertette. A kezdetben rövid oesophagus az embrió növekedésével és a mellkasi szervek helyzetváltozásával megnyúlik. Hámja endodermalis, izomzata mesodermalis eredetű; felső részében harántcsíkolt, alsó részében simaizmos jelleg alakul ki.

A gyomor kialakulása. A gyomor telepe a 4. héten az előbél orsószerű tágulataként jelenik meg. Egyenlőtlen falnövekedése és helyzetváltozása során elkülönül a kis- és nagygörbület, a cardia és a pylorus.

A klasszikus leírás a gyomor helyzetváltozását hossztengely körüli, körülbelül 90°-os elfordulással szemlélteti: eredeti bal oldala előrefelé, jobb oldala hátrafelé kerül. Ezzel összhangban a bal nervus vagus főként az elülső, a jobb főként a hátsó vagustörzshöz járul hozzá. A pylorus jobbra és cranialisan, a cardia balra helyeződik.

A gyomor azonban nem merev testként fordul el. A tényleges alakváltozásban falainak eltérő növekedése, a mesenterium átrendeződése és a szomszédos szervek növekedése egyaránt részt vesz.

A gyomor mögötti **bursa omentalis** kialakulása a felső hasi coeloma és a mesenterialis szövetek aszimmetrikus átalakulásával függ össze. A dorsalis mesogastrium megnyúló része létrehozza az **omentum majus** telepét, amely a bélkacsok elé terjed. A bursa kialakulása tehát nem egyszerűen a gyomor elfordulása után visszamaradó üres tér keletkezése.

A duodenum kialakulása. A duodenum az előbél caudalis és a középbél cranialis részéből fejlődik. A gyomor és a pancreas helyzetváltozásával C alakúvá válik, és nagyobb része a hátsó hasfalhoz rögzülve másodlagosan retroperitonealis helyzetbe kerül. Kettős eredetét a truncus coeliacus és az a. mesenterica superior felől érkező vérellátás is jelzi.

Hámjának felszaporodása átmenetileg jelentősen beszűkítheti vagy elzárhatja a lument, amely később újra megnyílik. Ennek zavara szerepet játszhat duodenalis stenosis vagy atresia kialakulásában.

7.4.4 A máj és az epeutak fejlődése

A májtelep a 4. héten az előbél caudalis részének ventralis falából megjelenő **májdiverticulumként** (*diverticulum hepaticum*) indul fejlődésnek. Endodermalis sejtjei a septum transversum mesenchymájába növekednek.

A májelőalakok, a hepatoblastok hepatocytákká és az intrahepaticus epeutak hámsejtjeivé differenciálódnak. A telepbe szerveződő érhálózat és a májsejtlemezek egymással szoros kapcsolatban fejlődnek; a máj stromája és éralkotói nem az endodermalis májhámból származnak.

Az epehólyag és a ductus cysticus a diverticulum caudalis részéhez kapcsolódó telepből képződik. A fejlődő epeutak megőrzik kapcsolatukat a duodenummal. Az intrahepaticus epeutak a portalis ágak környezetében kialakuló **ductalis lemez** átépülésével szerveződnek csőrendszerré.

A magzati máj korán jelentős vérképző szervvé válik; ezt a 7.2.1. alfejezet tárgyalta. A vérképzésben részt vevő sejtek bevándorló haematopoietikus előalakokból, nem hepatoblastokból származnak.

Klinikai vonatkozás – biliaris atresia. *A biliaris atresia progresszív, gyulladásos-hegesedő epeúti betegség, amelyben fejlődési tényezők is szerepet kaphatnak. Nem írható le általánosan*

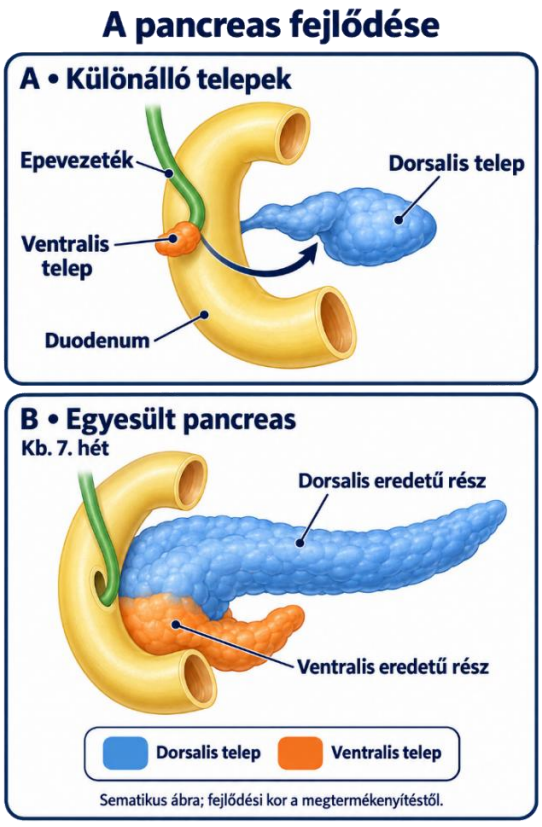
az epeutak egyszerű recanalisatiós hibájaként. Az elhúzódó sárgaság, a sötét vizelet és különösen a világos, szürkésfehér széklet cholestasisra figyelmeztet, és mielőbbi kivizsgálást igényel.

7.4.5 A pancreas fejlődése

A pancreas két endodermalis telepből, a **dorsalis és ventralis pancreasbimbóból** fejlődik. A ventralis telep az epevezeték duodenalis beszájadzásának közelében jelenik meg. A duodenum átrendeződésével a ventralis telep annak hátsó oldala felé kerül, és rendszerint a 7. hét körül egyesül a dorsalis teleppel.

A ventralis telepből főként a processus uncinatus és a pancreasfej alsó része, a dorsalisból a fej további része, valamint a test és a farok fejlődik. A ductus pancreaticus rendszerint a ventralis vezetékből és a dorsalis vezeték distalis szakaszából szerveződik. A dorsalis vezeték proximalis része járulékos vezetékként, *ductus pancreaticus accessoriusként* maradhat fenn.

Az exocrin acinusok, a kivezetőcsövek és az endokrin szigetsejtek egyaránt a pancreas endodermalis hámtelepéből származnak. Az endokrin sejtek tehát nem velőléc-eredetűek.



7.25. ábra: A pancreas fejlődése. ***A:*** *A dorsalis és ventralis pancreastelep a duodenum endodermalis hámjából fejlődik. A duodenum átrendeződésével a ventralis telep annak hátsó oldala felé kerül.* ***B:*** *A telepek rendszerint a 7. hét körül egyesülnek. A ventralis telep főként a pancreasfej alsó részét és a processus uncinatust, a dorsalis telep a fej további részét, valamint a testet és a farkat adja.*

Klinikai vonatkozások

Pancreas divisum esetén a két telep vezetékrendszere nem egyesül a szokásos módon; az eltérés gyakran tünetmentes. Pancreas annulare esetén pancreasszövet részlegesen vagy teljesen körülveszi a duodenumot, és szűkületet okozhat. Kialakulása a ventralis telep rendellenes fejlődésével és helyzetváltozásával kapcsolatos.

7.4.6 A középbél növekedése és térbeli átrendeződése

A gyorsan megnyúló középbél **elsődleges bélkacsot** képez, amelynek tengelyében az a. mesenterica superior halad. A kacs csúcsa átmenetileg a ductus vitellinus révén kapcsolódik a szikzacskóhoz.

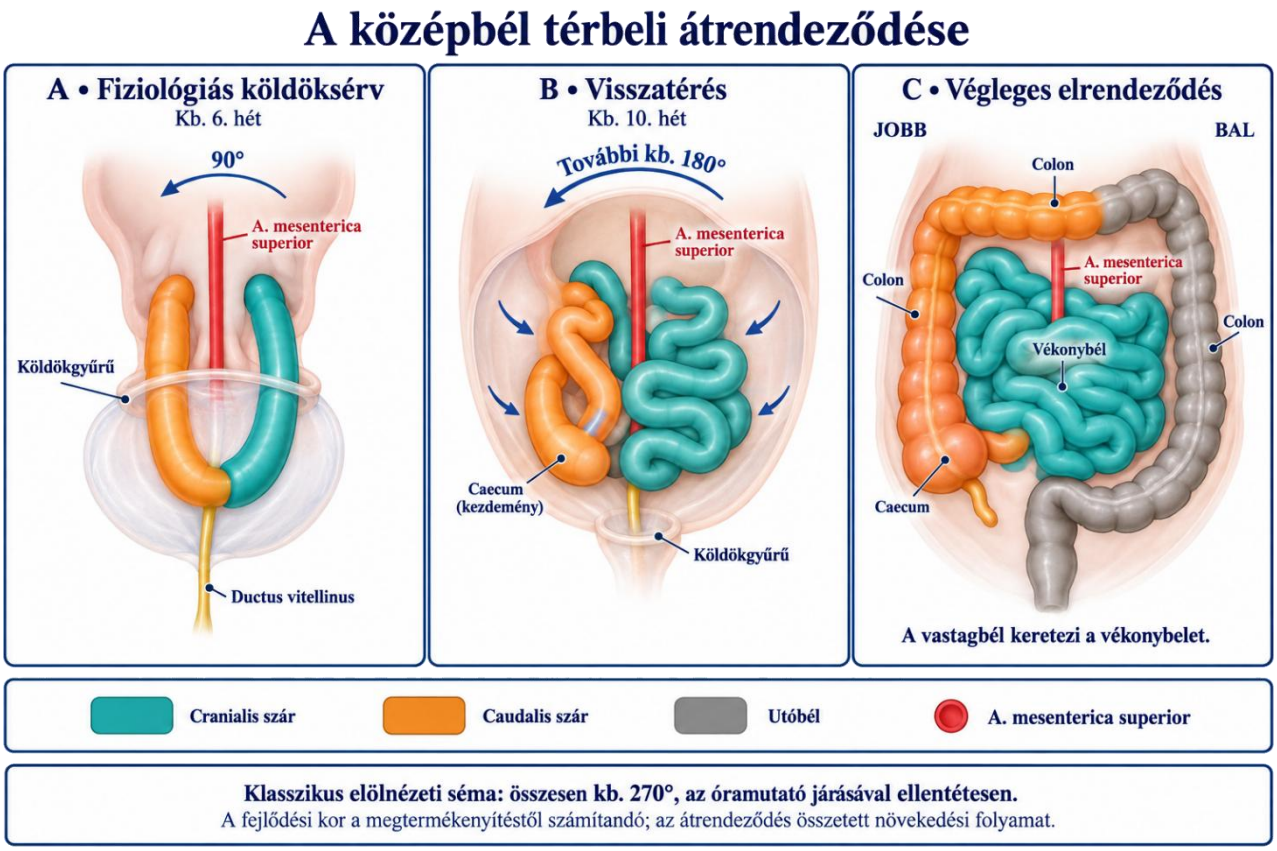
A kacs cranialis szára főként a vékonybél jelentős részét, caudalis szára a distalis ileumot és a középbélből származó vastagbélszakaszokat adja. A caecumtelep a caudalis szárón jelenik meg; keskenyebb folytatásából fejlődik az appendix vermiformis.

A 6. hét körül a növekvő bélkacsok átmenetileg a köldökzsinór proximalis részében lévő extraembryonalis coelomába kerülnek. Ez a **fiziológiás köldöksérv**, amely az adott fejlődési időszak normális jelensége. A hasüreg növekedésével a belek rendszerint a 10. hét körül visszatérnek a hasüregbe.

A klasszikus modell a középbél átrendeződését az a. mesenterica superior körüli, **elölnézetből az óramutató járásával ellentétes, összesen körülbelül 270°-os elfordulásként** írja le. Az első mintegy 90° a fiziológiás sérvképződéshez, a további körülbelül 180° a későbbi átrendeződéshez és visszatéréshez kapcsolódik. A vékonybélkacsok végül központi helyzetbe kerülnek, a vastagbél pedig keretszerűen veszi körül őket.

A 270°-os séma jól szemlélteti a végállapotot, de a valódi folyamat nem a teljes bélrendszer egységes forgása. Humán rekonstrukciók szerint egymásra épülő kacsok képződése, eltérő növekedés, fokozatos visszatérés és mesenterialis átrendeződés együtt alakítja ki a végleges elrendeződést.

A caecum kezdetben magasabban helyezkedik el, majd a jobb alhasba kerül. A colon ascendens és descendens rendszerint a hátsó hasfalhoz rögzül, míg a jejunum és ileum közös mesenteriuma mozgékony felfüggesztést biztosít.



7.26. ábra: A középbél térbeli átrendeződése. ***A:*** *A megnyúló bélkacs a 6. hét körül átmenetileg a köldökzsinór proximalis részébe türemkedik.* ***B:*** *A bélkacsok rendszerint a 10. hét körül visszatérnek a hasüregbe.* ***C:*** *A vastagbél keretszerűen veszi körül a vékonybelet. A klasszikus elölnézeti séma az átrendeződést az a. mesenterica superior körüli, összesen körülbelül 270°-os, az óramutató járásával ellentétes elfordulással szemlélteti. A tényleges folyamat eltérő növekedéssel, kacsképződéssel és mesenterialis átrendeződéssel jár. Az időpontok a megtermékenyítéstől számítandók.*

7.4.7 Az utóbél és az anorectalis régió fejlődése

Az utóbélből fejlődik a colon transversum distalis harmada, a colon descendens és sigmoideum, valamint a rectum és az analis csatorna felső része.

Az utóbél kezdetben a **cloacába** nyílik, amely ventralisan az allantoisszal is összeköttetésben áll. A cloacalis régió növekedése és átrendeződése során elkülönül a dorsalis anorectalis és a ventralis urogenitalis rész.

A klasszikus leírás ezt az **urorectalis septum** kialakulásával szemlélteti. A folyamat azonban nem pusztán egy sövény lefelé növekedése: a környező mesenchyma és a cloaca különböző területeinek eltérő növekedése is meghatározó.

Az analis csatorna felső szakaszának hámja endodermalis, alsó szakaszáé az ectodermalis proctodeumhoz kapcsolódik. A két terület klasszikus határjelzője a **linea pectinata**; eltérő eredetük a hám, az ér- és nyirokellátás, valamint az érző beidegzés különbségeiben is megjelenik.

Klinikai vonatkozás – anorectalis malformatiók. Az eltérések a szűk vagy rendellenes helyzetű végbélnyílástól a végbél zárt végződéséig és az urogenitalis rendszerrel fennmaradó fistulákig terjednek. Nem mindegyik vezethető vissza az analis hártya fennmaradására. Az újszülött vizsgálatakor ellenőrizni kell a végbélnyílás jelenlétét és helyzetét, valamint a meconium ürülését; rendellenesség gyanúja gyermeksebészeti kivizsgálást indokol.

7.4.8 A bélfal és az enteralis idegrendszer fejlődése

A bélhám és a környező mesenchyma kölcsönhatásai alakítják ki a különböző bélszakaszokra jellemző nyálkahártyát, mirigyeket és izomrétegeket. A vékonybélben bolyhok és crypták szerveződnek, miközben felszívó, nyáktermelő és endokrin hámsejtek különülnek el. A szövettani differenciálódás nem jelenti valamennyi működés egyidejű teljes érettségét.

Az **enteralis idegrendszer** előalakjai főként a vagalis velőléc területéről jutnak a bélfalba. Vándorlásuk, szaporodásuk és differenciálódásuk eredményeként alakulnak ki a plexus myentericus és a plexus submucosus neuronjai és gliasejtjei. A sejtek megfelelő számát, túlélését és eloszlását többek között a RET- és endothelin-jelátviteli útvonalak szabályozzák.

Hirschsprung-betegségben a distalis bél egy változó hosszúságú szakaszában hiányoznak az enteralis ganglionsejtek. Az érintett rész nem képes megfelelően elernyedni, ezért funkcionális bélelzáródás és a felette lévő bélszakasz tágulata alakulhat ki. A háttérben nemcsak a sejtvándorlás, hanem a sejtszaporodás, túlélés és differenciálódás zavara is állhat.

Figyelmeztető jel a meconiumürítés késése – különösen érett újszülöttben 48 órán túl –, a haspuffadás és az epés hányás. A meconium ürülése ugyanakkor önmagában nem zárja ki a betegséget.

7.4.9 További fejlődési rendellenességek és klinikai jelentőségük

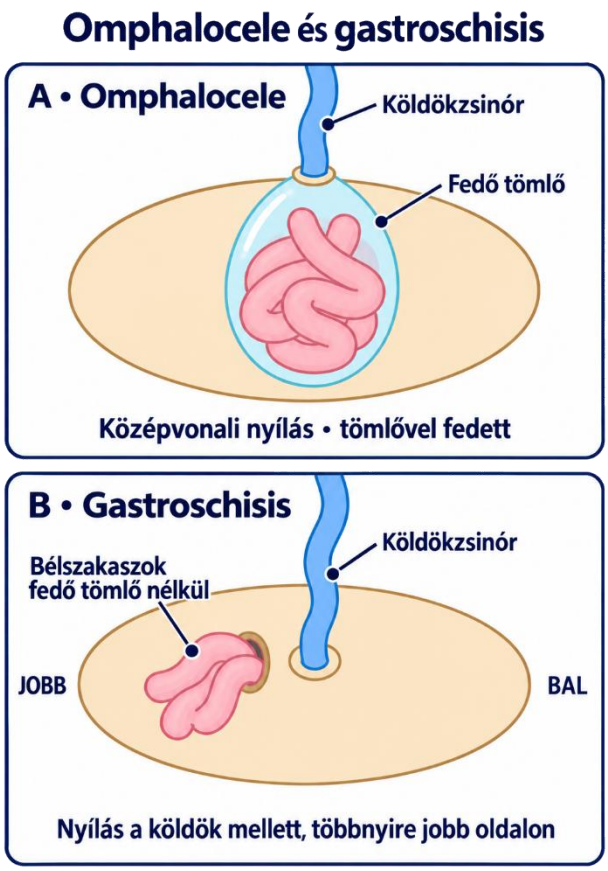
Malrotatio és volvulus. A középbél rendellenes átrendeződése és rögzülése esetén a mesenterium gyöke keskeny maradhat. Ez hajlamosít a bél és érnyelének megcsavarodására, a *volvulusra*, amely az artériás ellátást is veszélyezteti. A malrotatio nem mindig okoz korai tüneteket, de újszülöttben a zöld, epés hányás sürgős kivizsgálást igényel akkor is, ha a has kezdetben nem kifejezetten puffadt.

A ductus vitellinus maradványai. A vezeték bélszakasz felőli részének fennmaradásából **Meckel-diverticulum** alakulhat ki az ileum antimesenterialis oldalán. Valódi diverticulum, amely a bélfal valamennyi rétegét tartalmazza. Ectopiás gyomornyálkahártya jelenléte fekélyképződéshez és vérzéshez vezethet. Teljesen fennmaradó vezeték esetén köldök–bél fistula, részleges fennmaradáskor cysta vagy rostos köteg képződhet; az utóbbi bélelzáródásra is hajlamosíthat.

Omphalocele és gastroschisis. Mindkettő hasfali rendellenesség, de nem azonos fejlődési eltérés.

JELLEMZŐ	OMPHALOCELE	GASTROSCHISIS
Elhelyezkedés	Középvonali, a köldökgyűrű területén	Többnyire a köldöktől jobbra
A kitüremkedő szervek fedése	Rendszerint hártyás tömlő	Nincs fedő tömlő
Köldökzsinór kapcsolata	A tömlőbe szájadzik	A hasfali nyílástól elkülönülten tapad
Társuló eltérések	Gyakran más szervi vagy genetikai rendellenességek	Kiemelten bélsérülés, atresia és működészavar társulhat

Az omphalocele kialakulása a hasi szervek befogadásának és a ventralis testfal fejlődésének zavarával függ össze. A gastroschisis pontos keletkezési mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Egyik sem azonos a normális korai fiziológiás köldöksérvvel vagy a bőrrel fedett postnatalis köldöksérvvel.



*7.27. ábra: Az omphalocele és a gastroschisis elkülönítése. **A:** Omphalocele esetén a hasi szervek a köldökgyűrű területén türemkednek elő, rendszerint hártyás tömlővel fedetten; a köldökzsinór a tömlőbe szájadzik. **B:** Gastroschisisben a hasfali nyílás többnyire a köldöktől jobbra, a köldökzsinór tapadásától elkülönülten helyezkedik el, és az előeső bélkacsokat nem borítja fedő tömlő. Sematikus elölnézeti ábra; a színek jelképesek.*

Atresiák és stenosisok. Az emésztőcsatorna elzáródásai eltérő fejlődési mechanizmusokkal keletkezhetnek. A duodenalis eltérésekben a lumen kialakulásának zavara, a jejunoilealis atresiák jelentős részében intrauterin vascularis károsodás játszik szerepet. Ezért valamennyi bélatresia nem magyarázható egységesen recanalisatiós hibával.

7.5 Az endokrin rendszer fejlődése

Az endokrin rendszer szervei eltérő embrionális telepekből fejlődnek. Hormontermelő sejtjeik származhatnak felszíni ectodermából, neuroectodermából, velőlécből, endodermából vagy mesodermából. Az endokrin működés tehát nem közös csíralemez-eredetet, hanem hasonló jelátviteli módot jelent: a sejtek által termelt hormonok a keringés közvetítésével fejtik ki hatásukat.

A mirigyek kialakulását a hám és a környező mesenchyma kölcsönhatásai, sejtvándorlás és sejtsors-meghatározás irányítja. A hormontermelő sejtek differenciálódását az érhálózat és – egyes szervekben – az idegi kapcsolatok fejlődése kíséri.

A magzati endokrin rendszer már születés előtt működik, de szabályozása és feladatai részben eltérnek a felnőttkori viszonyoktól. Különösen fontos a placenta, a magzati mellékvese és a máj együttműködése. A hormonális tengelyek visszacsatolási mechanizmusai fokozatosan érnek, és átalakulásuk születés után is folytatódik.

7.5.1 Az endokrin szervek embrionális eredete

Az eredet meghatározásakor elsősorban a szerv működését meghatározó sejtek származását vesszük figyelembe. A mirigyek kötőszövetes, vascularis és idegi összetevői ettől eltérő telepekből is kialakulhatnak.

SZERV VAGY SZERVRÉSZ	FŐ FEJLŐDÉSI EREDET
Adenohypophysis	A szájöböl tetejének ectodermája, Rathke-tasak
Neurohypophysis	A fejlődő előagy ventralis neuroectodermája, infundibulum
Pajzsmirigy follicularis sejtjei	A primitív garatfenék endodermája
Pajzsmirigy C-sejtjei	Az ultimobranchialis testhez kapcsolódó sejtvonal; újabb bizonyítékok alapján endodermalis eredet
Mellékpajzsmirigyek hormontermelő sejtjei	A III. és IV. garattasak endodermája
Mellékvesekéreg	Mesodermalis eredetű coelomahámhoz kapcsolódó előalakok
Mellékvesevelő	Velőléc-eredetű sejtvonalak
Pancreas endokrin sejtjei	A pancreas endodermalis hámtelepe
Tobozmirigy	Az előagy dorsalis, epithalamicus neuroectodermája

A hypophysis és a mellékvese különösen jól szemlélteti, hogy egyetlen szerv eltérő eredetű, működésileg összekapcsolódó részekből is felépülhet.

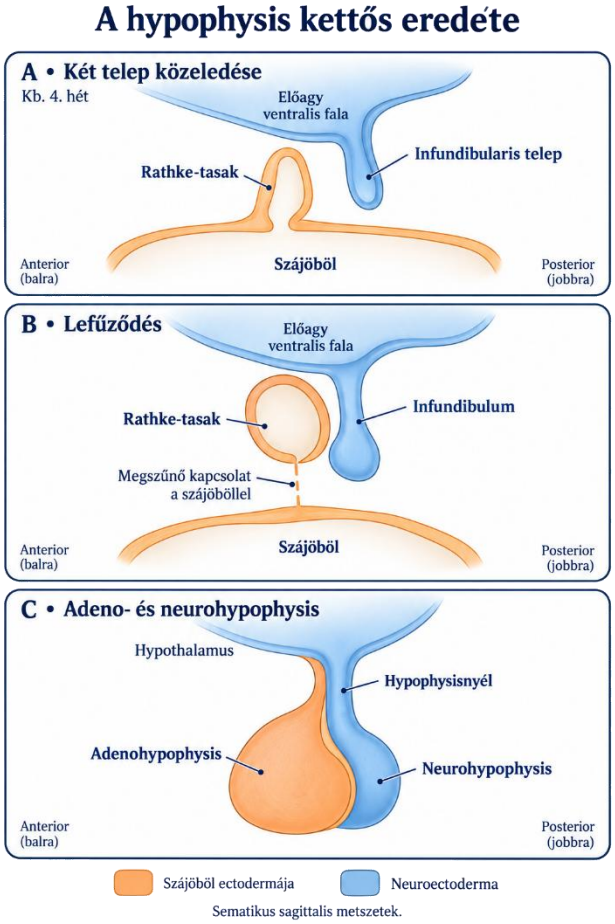
7.5.2 A hypothalamus és a hypophysis fejlődése

7.5.2.1 A hypothalamus kialakulása

A hypothalamus a fejlődő előagy neuroectodermájából szerveződik. Idegsejtjeinek egy része neurosecretoros működésre specializálódik. A hypophysishez kapcsolódó szabályozás két fő útja különül el: az adenohypophysist befolyásoló hormonok a portalis érhálózaton, a neurohypophysishez tartozó hormonok pedig axonalis szállítással jutnak el felszabadulásuk helyére.

7.5.2.2 A hypophysis kettős eredete

A 4. hét körül két telep közeledik egymáshoz. A szájöböl tetejének ectodermája felfelé kitüremkedve létrehozza a **Rathke-tasakot**, míg az előagy ventralis falából lefelé növekszik az **infundibularis telep**.



*7.28. ábra: A hypophysis kettős eredete. **A:** A szájöböl ectodermájából felfelé növekvő Rathke-tasak az előagy ventralis falából lefelé fejlődő infundibularis telephez közelít. **B:** A Rathke-tasak kapcsolata a szájöböllel megszűnik, míg az infundibulum megőrzi összeköttetését az aggyal. **C:** A Rathke-tasakból az adenohypophysis, a neuroectodermalis telepből a neurohypophysis alakul ki. A narancssárga és kék szín az eltérő szöveti eredetet jelöli.*

A Rathke-tasak nyaka fokozatosan elvékonyodik, majd megszűnik a szájüreggel való kapcsolata. Hámjából az adenohypophysis alakul ki:

- elülső falának erőteljes növekedéséből főként a **pars distalis**;
- az infundibulum köré terjedő részéből a **pars tuberalis**;
- hátsó falából a humán hypophysisben viszonylag keskeny **pars intermedia** fejlődik.

Az infundibularis telep adja a neurohypophysis idegi állományát és a hypophysisnyél idegi részét. A két telep összehangolt fejlődését többek között SHH-, BMP- és FGF-jelzések szabályozzák.

7.5.2.3 A hormontermelő sejtek differenciálódása

Az adenohypophysisben fokozatosan elkülönülnek az ACTH-t, GH-t, prolaktint, TSH-t, illetve gonadotropinokat termelő sejtvonalak. Kialakulásukban olyan transzkripciós faktorok vesznek részt, mint a HESX1, a PROP1 és a POU1F1. E szabályozók eltérései egyetlen hormon hiányát vagy több hormontermelő sejtvonal működészavarát is okozhatják.

A neurohypophysis ezzel szemben nem az oxitocin és a vazopresszin elsődleges termelőhelye. E hormonok a hypothalamus idegsejtjeiben képződnek, majd az axonokon keresztül jutnak a neurohypophysisbe, ahol raktározódnak és a keringésbe kerülnek.

Klinikai vonatkozás – congenitalis hypopituitarismus.
A hypophysis fejlődési zavara társulhat középvonali agyi eltérésekkel, a hypophysisnyél rendellenességével vagy ectopiás neurohypophysissel. Újszülöttkorban visszatérő hypoglykaemia, táplálási nehézség, elhúzódó sárgaság vagy cholestasis hívhatja fel rá a figyelmet. Fiú újszülöttben micropenis és cryptorchismus is előfordulhat. A tünetek többnyire nem specifikusak; felismerésük azért fontos, mert különösen az ACTH-hiányhoz társuló kortizolhiány veszélyeztetheti az újszülött állapotát.

7.5.3 A pajzsmirigy fejlődése

7.5.3.1 A középvonali pajzsmirigytelep

A pajzsmirigy a legkorábban megjelenő endokrin szervtelepek egyike. A 4. héten, körülbelül a 24. nap táján a primitív garatfenék középvonalában endodermalis megvastagodás jelenik meg. Ebből fejlődik a follicularis sejtek előalakjait tartalmazó pajzsmirigytelep.

A telep caudalis irányba helyeződik, miközben átmenetileg a **ductus thyroglossus** kapcsolja a nyelv fejlődő területéhez. A kiindulási helyet később a nyelv **foramen caecuma** jelzi. A mirigy rendszerint a 7. hét körül éri el a gége alatti, trachea előtti helyzetét; két lebenye és az ezeket összekötő isthmus fokozatosan elkülönül. A ductus thyroglossus normálisan visszafejlődik.

A kezdetben tömör hámtelep sejtjei follikulusokba rendeződnek. A follicularis polaritás, a kolloid és a hormonszintézishez szükséges fehérjék megjelenése fokozatos működésbeli differenciálódást jelez.

7.5.3.2 A C-sejtek eredete

A kalcitonint termelő parafollicularis C-sejtek az ultimobranchialis test beépülésével kerülnek a pajzsmirigybe. Ez a telep a caudalis garattasak-komplexumhoz, hagyományosan a IV. garattasak ventralis részéhez kapcsolódik.

A régebbi tankönyvek a C-sejteket velőléc-eredetűként írták le. Ezt az elképzelést emlősökben az endodermalis eredetet igazoló sejtvonal-követés, valamint humán szöveti vizsgálatok felülvizsgálták. Az emberi fejlődés közvetlen sejtvonal-követése korlátozott, ezért az állatkísérletes és humán bizonyítékokat meg kell különböztetni. A C-sejtek kizárólagos velőléc-eredetét azonban nem célszerű bizonyított tényként tanítani.

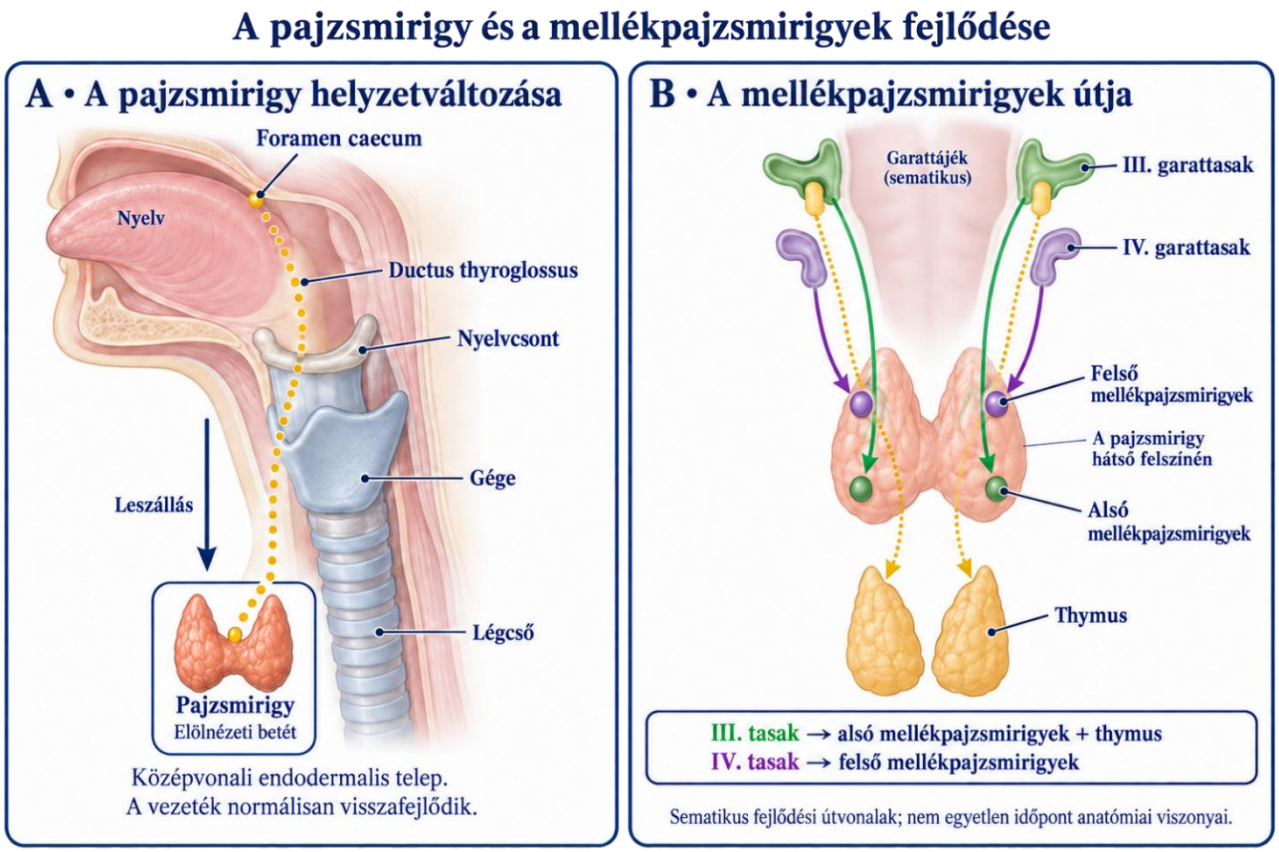
7.5.3.3 A működés érése és az anyai hormonok szerepe

A follikulusok kialakulása, a jódfelvétel, a hormontermelés és a hypothalamus–hypophysis–pajzsmirigy tengely szabályozása nem egyetlen időpontban válik működőképessé. A magzati pajzsmirigy hozzájárulása a hormonellátáshoz fokozatosan nő.

Az anyai T_4 átjut a placentán, és különösen a korai fejlődésben alapvető a magzati idegrendszer számára. Ez az anyai hozzájárulás a magzati pajzsmirigy működésének megindulásával sem szűnik meg. A megfelelő jódellátás mind az anyai, mind a magzati hormonszintézis feltétele.

7.5.3.4 Fejlődési rendellenességek

A telep kialakulásának vagy helyzetváltozásának zavara agenesiát, hypoplasiát vagy ectopiás pajzsmirigyet eredményezhet. Jellegzetes forma a **lingualis pajzsmirigy**, amely a nyelvgyök területén marad vissza, és esetenként az egyetlen működő pajzsmirigyszövet lehet.



7.29. ábra: A pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigyek fejlődése. ***A:*** *A pajzsmirigy középvonali endodermalis telepe a nyelvgyök területéről a trachea elé helyeződik. Átmeneti összeköttetése, a ductus thyroglossus rendszerint visszafejlődik; kiindulási helyét a foramen caecum jelzi.* ***B:*** *A III. garattasakból fejlődő mellékpajzsmirigyek a thymusszal együtt hosszabb caudalis utat tesznek meg, ezért alsó helyzetbe kerülnek. A IV. garattasak származékai a felső mellékpajzsmirigyek. A színek a fejlődési eredetet, a nyilak a helyzetváltozást jelölik. Sematikus ábra, több fejlődési állapot összefoglalásával.*

A ductus thyroglossus maradványából középvonali nyaki cysta képződhet. A képlet a nyeléssel és a nyelv előrenyújtásával együtt mozoghat. A fejlődési útvonal részleges fennmaradásához kapcsolódhat a pajzsmirigy pyramislobusa is.

Klinikai vonatkozás – congenitalis hypothyreosis.
Hátterében pajzsmirigy-dysgenesis, hormonszintézis-zavar, ritkábban centrális szabályozási eltérés állhat. Az újszülött kezdetben tünetmentesnek tűnhet, ezért az újszülöttkori szűrés alapvető jelentőségű. A felismert hormonhiány gyors megerősítése és kezelése az idegrendszeri károsodás megelőzését szolgálja. A csak TSH-alapú szűrés a centrális hypothyreosis felismerésére nem alkalmas megbízhatóan.

7.5.4 A mellékpajzsmirigyek fejlődése

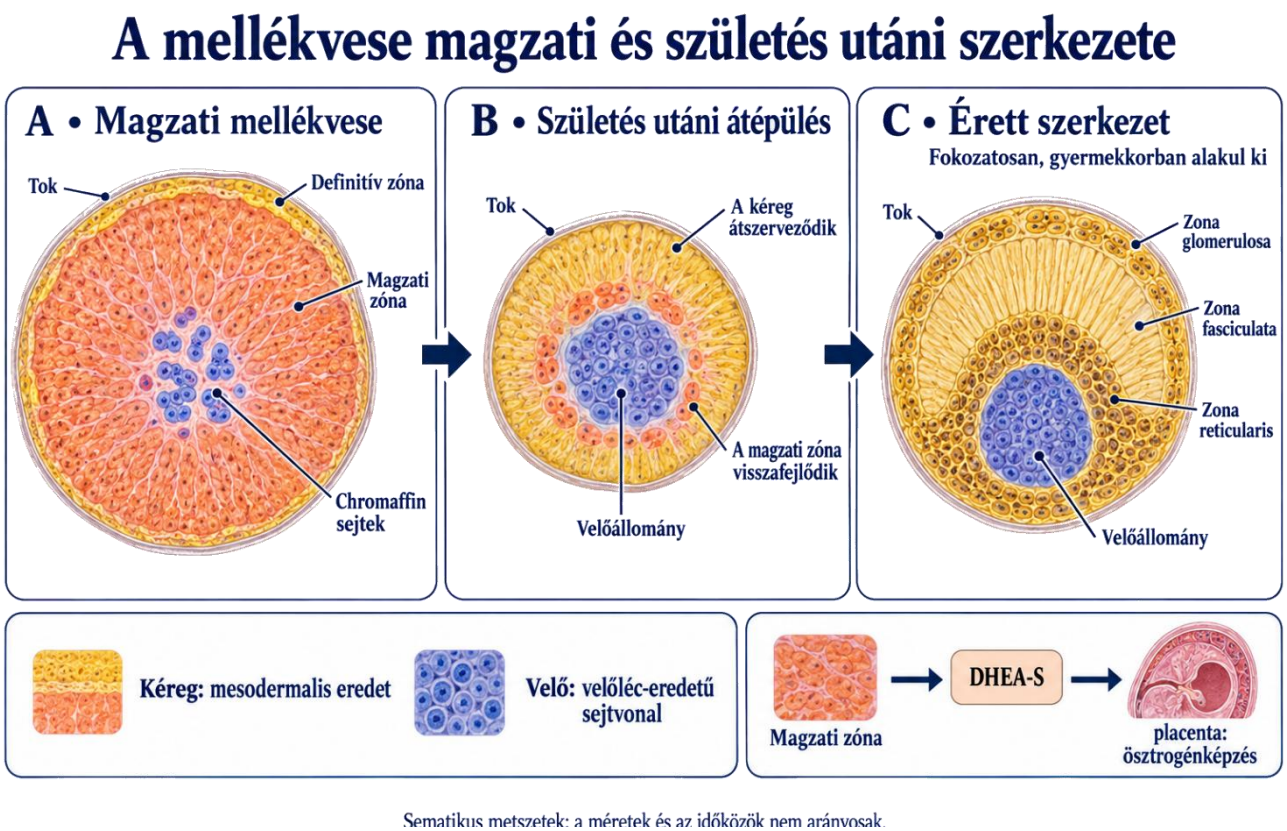
A mellékpajzsmirigyek hormontermelő állománya a **III. és IV. garattasak endodermájából** fejlődik. A III. tasak dorsalis része az alsó mellékpajzsmirigyek, ventralis része a thymus hámtelepét adja. A IV. tasak dorsalis részéből a felső mellékpajzsmirigyek alakulnak ki.

A végleges elhelyezkedés elsőre ellentmondásosnak tűnhet: a cranialisabban elhelyezkedő III. tasakból származó mirigyek kerülnek lejjebb. Ennek oka, hogy a thymusszal együtt hosszabb caudalis helyzetváltozáson mennek keresztül, majd rendszerint a pajzsmirigy alsó pólusának közelében válnak le róla.

A IV. tasakból származó mirigyek rövidebb utat tesznek meg, és általában a pajzsmirigylebenyek hátsó felszínének felső részén helyezkednek el. A sejtek PTH-termelő főssejtekké differenciálódnak; az oxyphil sejtek jellegzetes állománya később válik kifejezetté.

Klinikai vonatkozások
A mirigyek száma és helyzete változatos lehet. Különösen az alsó mellékpajzsmirigyek fordulhatnak elő ectopiásan, például a thymus állományában vagy a felső mediastinumban.
A garattasakok fejlődési zavarához mellékpajzsmirigy-hypoplasia és hypoparathyreosis társulhat. A 22q11.2-deléciós szindrómában a hypocalcaemia thymusfejlődési zavarral, immunológiai eltérésekkel és conotruncalis szívhibákkal együtt jelentkezhet. A tünetegyüttes változó; nem minden érintettben van jelen valamennyi eltérés.

7.5.5 A mellékvese fejlődése



*7.30. ábra: A mellékvese magzati és születés utáni szerkezete. **A:** A magzati kéreg jelentős részét a magzati zóna alkotja, amelynek DHEA-S-termelése a placenta ösztrogénképzéséhez biztosít előanyagot. **B:** Születés után a magzati zóna visszafejlődik, miközben a kéreg átszerveződik. **C:** Az érett kéreg rétegződése fokozatosan alakul ki; különösen a zona reticularis fejlődése későbbi, gyermekkori folyamat. A kéreg mesodermalis, a velő velőléc-eredetű. Sematikus metszetek, az átmeneti zóna külön jelölése nélkül; a méretek és az időközök nem arányosak.*

A mellékvese két eltérő eredetű részből szerveződik: a **kéreg mesodermalis**, a **velő velőléc-eredetű**.

7.5.5.1 A mellékvesekéreg kialakulása

A kéregtelep a hátsó hasfali régió mesodermalis coelomahámjához kapcsolódó sejtekből különül el, és az 5. hét körül válik felismerhetővé. A sejtek steroidtermelő irányba differenciálódnak; ebben alapvető szerepe van az NR5A1, más néven SF-1 transzkripciós faktornak.

Az emberi mellékvese és gonád korai specifikációja nem minden részletében követi az állatkísérletes modellekben leírt közös telep kialakulását. Humán vizsgálatok térben és időben elkülönülő coelomahám-területek hozzájárulását mutatták ki.

A magzati kéregben nagy belső **magzati zóna** és keskenyebb külső **definitív zóna** különül el; később átmeneti zóna is felismerhető. A magzati zóna jelentős mérete miatt a mellékvese a testmérethez viszonyítva jóval nagyobb, mint felnőttkorban.

A magzati zóna nagy mennyiségű DHEA-t és DHEA-szulfátot termel. Ezek a placenta ösztrogénképzésének előanyagai. A magzati májban végbemenő 16α-hidroxiláció különösen az ösztriol képződésében fontos. A magzati mellékvese, a máj és a placenta így egymást kiegészítő anyagcsere-egységet alkot.

Születés után a magzati zóna gyorsan visszafejlődik, és a kéreg jelentősen átrendeződik. A felnőttkori zona glomerulosa, fasciculata és reticularis nem egyszerűen a magzati rétegek változatlan fennmaradásával jön létre; különösen a zona reticularis érése későbbi, gyermekkori folyamat.

7.5.5.2 A mellékvesevelő kialakulása

Velőléc-eredetű előalakok jutnak a kéregtelepbe, ahol katekolamintermelő chromaffin sejtekké differenciálódnak. Újabb sejtvonal-követéses vizsgálatok szerint az idegekhez társuló **Schwann-sejt-előalakok** fontos közvetítő sejttípust jelentenek ebben a folyamatban. Ez pontosítja a hagyományos elképzelést, amely a chromaffin sejteket egyszerűen bevándorló sympathoblastokból vezette le.

A velőállomány szerveződése és működési érése elhúzódik; a magzati mirigy nem tekinthető a felnőtt mellékvese kicsinyített másának.

Klinikai vonatkozás – congenitalis adrenalis hyperplasia. *A congenitalis adrenalis hyperplasia öröklődő steroidbioszintézis-zavarok csoportja. Leggyakoribb oka a CYP21A2 gén eltéréséhez kapcsolódó 21-hidroxiláz-hiány. A csökkent kortizolképzés*

fokozza az ACTH-elválasztást, ami kéreg-hyperplasiához és fokozott androgéntermeléshez vezethet.
A súlyos sóvesztő formában az aldoszteronhiány miatt kiszáradás, hyponatraemia, hyperkalaemia és keringési elégtelenség alakulhat ki. A magzati androgéntöbblet 46,XX magzatban a külső nemi szervek virilizációját okozhatja. 46,XY újszülöttben feltűnő külső eltérés hiányában is felléphet sóvesztő krízis.
Ez elsősorban hormonbioszintézis-zavar, nem a mellékvese telepképződésének hiánya. A táplálási nehézség, hányás, elégtelen súlygyarapodás és kiszáradás együttes jelentkezése sürgős kivizsgálást igényel.

7.5.6 Az endokrin pancreas fejlődése

A pancreas dorsalis és ventralis telepének egyesülését a 7.4.5. alfejezet ismertette. Az endokrin sejtek ugyanebből az **endodermalis hámtelepből** differenciálódnak, mint az exocrin állomány és a kivezetőcsövek.

Az endokrin sejtsors kialakításában fontos a **NEUROG3** transzkripciós faktor. A fejlődés során többek között inzulintermelő β-sejtek, glukagontermelő α-sejtek, szomatosztatintermelő δ-sejtek és pancreaticus polypeptidet termelő sejtek különülnek el. A sejtcsoportok fokozatosan szigetekké szerveződnek, és szoros kapcsolatot alakítanak ki a kapillárishálózattal.

A hormonok kimutathatósága még nem jelenti a felnőttkori szekréciós szabályozás teljes érettségét. A β-sejtek glükózérzékelése, hormonfelszabadítása és sejtkapcsolatai a magzati életben és születés után is tovább fejlődnek.

Klinikai vonatkozás
Az endokrin pancreas fejlődési vagy működési zavara inzulinhiányt, illetve kóros inzulintöbbletet is okozhat. A tartós vagy visszatérő újszülöttkori hypoglykaemia hátterében congenitalis hyperinsulinismus is állhat; ezt el kell különíteni az átmeneti postnatalis alkalmazkodástól és más hormonhiányoktól.

7.5.7 A tobozmirigy és további endokrin szövetek fejlődése

A **tobozmirigy** (*glandula pinealis, epiphysis cerebri*) az előagy dorsalis, epithalamicus területének neuroectodermalis kitüremkedéséből fejlődik. Sejtjeiből pinealocyták és támasztó gliasejtek különülnek el. Melatonintermelése a cirkadián szabályozáshoz kapcsolódik, de a szerv anatómiai kialakulása nem azonos az érett napi hormonritmus megjelenésével.

Az endokrin működés nem korlátozódik önálló mirigyekre. Az emésztőcsatorna endodermalis hámjában diffúzan elhelyezkedő enteroendokrin sejtek differenciálódnak. A gonádok hormontermelő sejtvonalainak kialakulása a nemi differenciálódás része; részletes tárgyalásuk az ivarszervek fejlődéséhez tartozik.

A **placenta** átmeneti endokrin szerv. Trophoblast-eredetű állománya többek között hCG-t, hPL-t és steroid hormonokat termel, miközben ösztrogénképzése anyai és magzati előanyagokra támaszkodik. Fejlődését és fő működéseit a placenta kialakulásáról szóló fejezet ismertette.

7.5.8 A hormonális szabályozás érése és perinatalis jelentősége

Az endokrin fejlődés három, egymással összefüggő szintje különíthető el: a mirigy anatómiai kialakulása, a hormontermelő sejtek működésének megjelenése és a szabályozási kapcsolatok érése. Emiatt szabályos helyzetű, látszólag ép mirigyben is fennállhat hormontermelési zavar, és a hormon jelenléte sem bizonyítja a teljes szabályozási tengely érettségét.

Születéskor megszűnik a placenta hormonális és anyagcsere-közvetítő szerepe, miközben az újszülöttnek önállóan kell fenntartania többek között vércukorszintjét, folyadék- és elektrolit-egyensúlyát, valamint hőháztartását. Az átmenet ezért felszínre hozhat korábban kevésbé feltűnő endokrin működészavarokat.

Perinatalis szempontból különösen fontos:

- az újszülöttkori szűrővizsgálatok szabályos elvégzése és a visszahívás követése;
- a visszatérő hypoglykaemia, az elhúzódó sárgaság és a cholestasis felismerése;
- a hányás, kiszáradás és elégtelen súlygyarapodás együttes értékelése;
- a középvonali fejlődési eltérések és a külső nemi szervek szokatlan megjelenésének dokumentálása és jelzése.

E tünetek nem kizárólag endokrin betegségre jellemzők, de megfelelő kivizsgálásuk nem halasztható pusztán arra hivatkozva, hogy az újszülött még alkalmazkodik a méhen kívüli élethez.

7.6 A vizeletképző és elvezető apparátus fejlődése

A vizeletképző és elvezető apparátus fejlődése szorosan kapcsolódik az ivarszervek kialakulásához. A vesék és a felső húgyutak telepei főként az intermedier mesodermából, a húgyhólyag és a húgycső hámjának jelentős része pedig a sinus urogenitalis endodermájából származik. A húgyutak kötőszövetes és simaizmos összetevői a környező mesenchymából fejlődnek.

A végleges vese kialakulásához két telep összehangolt működése szükséges: az **ureterbimbó** hozza létre a gyűjtőrendszer hámját, míg a **metanephrogen mesenchyma nephronelőalakjaiból** a nephronok hámja differenciálódik. A működő szervhez ezek összekapcsolódása, az érhálózat kialakulása és az elvezető utak átjárhatósága egyaránt nélkülözhetetlen.

A magzati vizelet a várandósság második felében a magzatvíz egyik fő forrása. A magzati anyagcsere-végtermékek eltávolításában ugyanakkor továbbra is a placenta közvetítette anyai–magzati anyagcsere játszik meghatározó szerepet. A magzati vese működésének ezért a magzatvízmennyiség és ezen keresztül a tüdő fejlődése szempontjából is jelentősége van.

7.6.1 A nephrogen köteg és az egymást követő vesetelepek

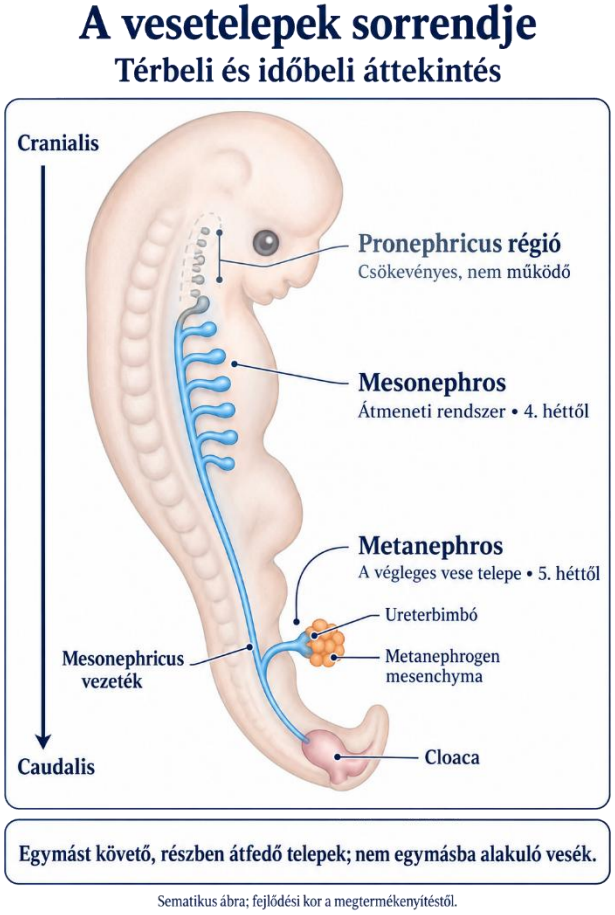
Az intermedier mesoderma a hátsó testfal mentén az urogenitalis rendszer telepeinek kialakulásában vesz részt. Nephrogen területén cranialis–caudalis irányban egymást követő, részben időben átfedő képletek jelennek meg.

A klasszikus fejlődéstani leírás három rendszert különít el:

RENDSZER	ELHELYEZKEDÉS ÉS MEGJELENÉS	FŐ JELENTŐSÉG
Pronephros – elővese	A nephrogen terület cranialis, nyaki szakaszához kapcsolódó korai, csökevényes képletek	Emberben nem alakul ki működő elővese
Mesonephros – ősvese	A 4. héttől, a pronephricus régiótól caudalisan	Átmeneti veseszerű rendszer; vezetéke és egyes tubulusai további fejlődési szerepet kapnak
Metanephros – utóvese	Az 5. héttől, a caudalis nephrogen területen	A végleges vese telepe

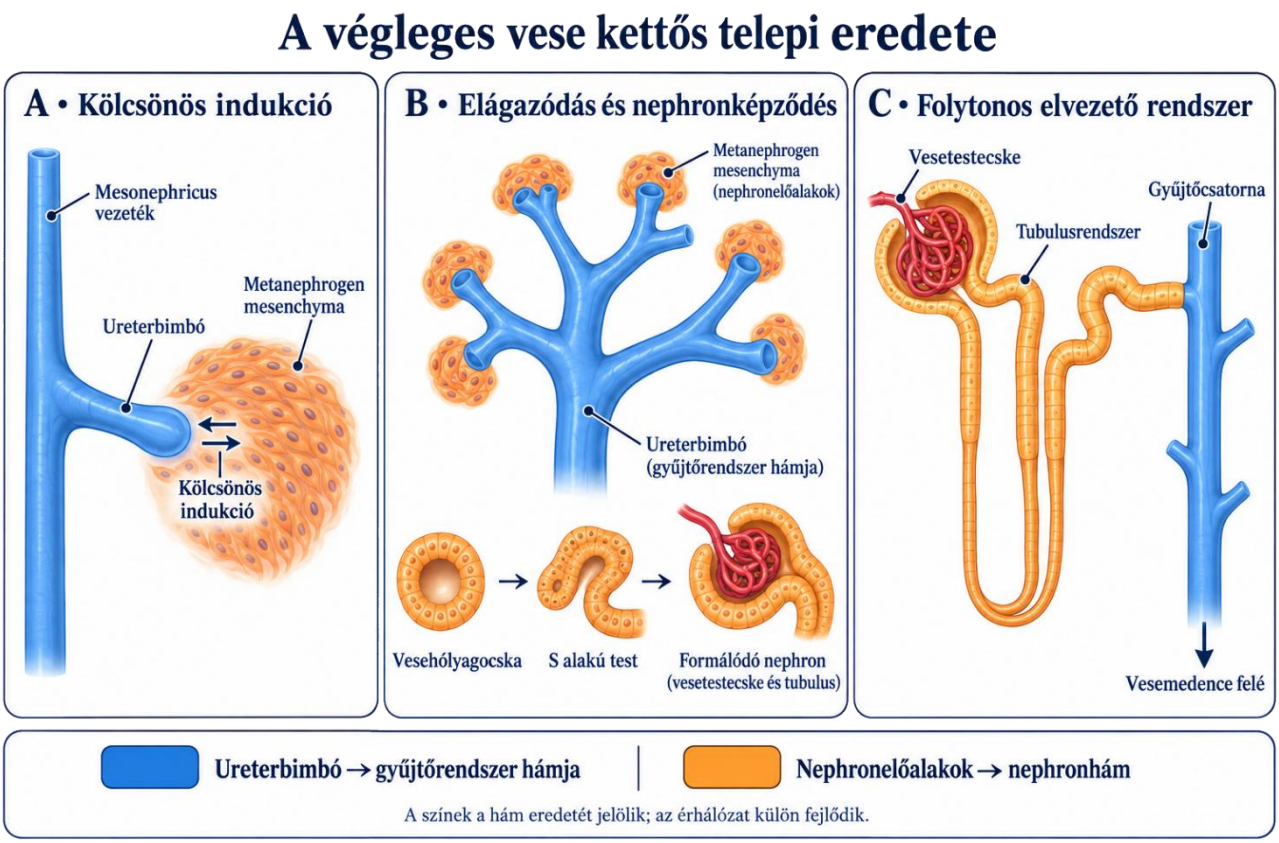
A három elnevezés **nem ugyanannak a szervnek három egymásba átalakuló állapotát** jelenti. A metanephros nem az ősvese egyszerű továbbnövekedésével jön létre.

A pronephros megnevezés emberben elsősorban hagyományos, összehasonlító fejlődéstani kategória: a korai cranialis nephricus képletek önálló előveseként való azonosítása vitatott. Ez nem változtat azon, hogy emberben működő pronephros nem fejlődik ki.



7.31. ábra: A vesetelepek térbeli és időbeli sorrendje. A klasszikus leírás cranialis–caudalis irányban pronephricus régiót, mesonephrost és metanephrost különít el. Emberben működő elővese nem alakul ki; a mesonephros átmeneti rendszer. A végleges vese az ureterbimbó és a metanephrogen mesenchyma kölcsönhatásával fejlődik. A telepek részben időben átfednek, de nem ugyanannak a vesének egymásba alakuló állapotai. Az ábra több fejlődési időpontot egyesít; a halvány pronephricus jelölés a humán elővese elkülönítésének bizonytalanságát is tükrözi. Az időpontok a megtermékenyítéstől számítandók.

A mesonephros kialakulása. Az ősvese tubulusai medialisan vesetestecskeszerű képletekkel, lateralisan a **ductus mesonephricusszal**, más néven Wolff-csővel kapcsolódnak. A vezeték caudalisan eléri a cloacát. A tubulusok többsége később visszafejlődik, de a rendszer fejlődéstani jelentősége fennmarad: a mesonephricus vezetékből nő ki az ureterbimbó, és férfi fejlődési irányban a vezeték, valamint egyes tubulusok az ivarutak kialakításában is részt vesznek.



7.32. ábra: A végleges vese kettős telepi eredete. ***A:*** *Az ureterbimbó és a metanephrogen mesenchyma kölcsönös indukciója indítja el a szerv fejlődését.* ***B:*** *Az ureterbimbó elágazódásával a gyűjtőrendszer hámja, a nephronelőalakok hámsejtekké alakulásával vesehólyagocskák, majd S alakú testek és nephronok képződnek.* ***C:*** *A nephron tubulusrendszere összekapcsolódik a gyűjtőcsatornával. A kék és narancssárga szín a hám eltérő telepi eredetét jelöli; a piros kapillárishálózat külön sejtvonalból fejlődik. Sematikus, nem méretarányos ábra.*

7.6.2 A végleges vese kettős telepi eredete

Az 5. héten a mesonephricus vezeték cloacához közeli szakaszából megjelenik az **ureterbimbó**. Ez a caudalis nephrogen terület mesenchymájába növekszik, és kölcsönös indukciós kapcsolatot alakít ki vele.

A két telep eltérő származékokat hoz létre:

TELEP	FŐ SZÁRMAZÉKOK
Ureterbimbó	Az ureter, a vesemedence, a nagy- és kiskelyhek, valamint a gyűjtőcsatornák hámja
A metanephrogen mesenchyma nephronelőalakjai	A Bowman-tok hámja, a podocyták, a proximalis tubulus, a Henle-kacs, a distalis tubulus és a kapcsoló szakasz hámja

A táblázat a **hámkomponensek eredetét** foglalja össze. Az erek, a mesangium, a stroma és az elvezető utak izomfala további mesodermalis sejtvonalakból szerveződik. A gyűjtőcsatorna fejlődéstanilag elkülönül a nephrontól, még akkor is, ha működésük szorosan összekapcsolódik.

Kölcsönös indukció. A metanephrogen mesenchyma jelzései elősegítik az ureterbimbó kinövését és elágazódását. Ebben alapvető a **GDNF–RET jelátvitel**. Az ureterbimbó hámja viszont a környező nephronelőalakok fennmaradását és differenciálódását szabályozza. A **WNT9B–WNT4 jelrendszer** részt vesz a mesenchymalis sejtek hámsejtekké alakulásában, míg a SIX2 a nephronelőalakok készletének fenntartásában fontos.

Az egyik telep hiánya vagy jelátviteli zavara ezért a másik fejlődését is károsíthatja. A vesefejlődés nem két egymástól független rész utólagos összekapcsolása, hanem folyamatos kölcsönhatások eredménye.

7.6.3 A gyűjtőrendszer és a nephronok kialakulása

Az ureterbimbó elágazódása. A bimbó proximalis, megnyúló szakasza az ureter hámját adja. A metanephrogen szövetbe hatoló cranialis része ismételten elágazódik. Korai ágainak tágulásával és átépülésével a vesemedence és a kehelyrendszer, további ágaiból a gyűjtőcsatorna-hálózat szerveződik.

Az elágazódó végdarabok környezetében nephronelőalakok csoportosulnak. Egy részük fenntartja az előalak-készletet, más részük differenciálódni kezd.

A nephronképződés lépései. A tömörülő mesenchymalis sejtek hámsejtekké alakulnak, és létrehozzák a **vesehólyagocskát**. Ez megnyúlik, majd vessző és S alakú hámtestté formálódik.

Az S alakú test proximalis részébe éreredetű sejtek hatolnak, és kapillárishurok-rendszer szerveződik. A körülötte differenciálódó hámsejtekből podocyták és a Bowman-tok fali hámsejtjei alakulnak ki. A kapillárisgomolyag és a tok együtt hozza létre a vesetestecskét.

A hámtest további szakaszai megnyúlnak és eltérő tubulusszakaszokká differenciálódnak. Distalis végük kapcsolatot létesít a gyűjtőrendszerrel, így folytonos út alakul ki a Bowman-tok üregétől a vesemedence felé.

A korábban keletkező nephronok mélyebben helyezkednek el, míg az újabbak a kéreg felszínéhez közeli nephrogen zónában képződnek. A fejlődő vese felszíne lebenyezett; e magzati lebenyezettség a későbbi növekedéssel rendszerint kevésbé kifejezetté válik.

7.6.4 A vese helyzetváltozása és érkapcsolatai

A metanephros kezdetben a későbbi végleges helyzeténél jóval caudalisabban, a medencei régióban helyezkedik el. Az embrió növekedésével és a caudalis testtáj arányainak változásával a vesék a felső lumbalis régióba kerülnek.

A folyamatot **ascensusnak** nevezzük, de nem önálló, aktív „felvándorlásról" van szó. A relatív helyzetváltozásban a test különböző szakaszainak eltérő növekedése és a környező szervek átrendeződése vesz részt. A vesék hilusa kezdetben inkább ventralisan tekint, majd fokozatosan medialis irányba fordul.

A helyzetváltozást az artériás ellátás átalakulása kíséri. A klasszikus leírás egymást követő, egyre cranialisabb érkapcsolatokkal szemlélteti ezt, de a humán fejlődés nem vezethető vissza egyszerűen előre kialakult artériák sorozatos „átkapcsolására". Járulékos veseartériák az érhálózat fejlődési változatosságából adódhatnak.

Klinikai vonatkozások

Az ascensus zavarához medencei vagy más ectopiás vesehelyzet társulhat. Keresztezett ectopiában az egyik vese az ellenoldalon helyezkedik el, gyakran a másik vesével összenőve. Az ectopiás vese önmagában nem feltétlenül működésképtelen, de ér- és ureterviszonyai eltérhetnek a szokásostól.

Patkóvese esetén rendszerint az alsó pólusok között alakul ki összeköttetés. A vese gyakran alacsonyabban marad, és rotatiója, valamint érhálózata is rendellenes lehet. A klasszikus magyarázat az a. mesenterica inferiorral való kapcsolatot emeli ki az ascensus korlátozásában; a tényleges helyzet és fejlődési mechanizmus azonban változatos.

7.6.5 A magzati veseműködés és a nephronképződés befejeződése

A végleges vese vizelettermelése az első trimeszter végének környezetében kezdődik. A működés megindulása nem jelenti a vese szerkezeti vagy élettani érettségét: ekkor még új nephronok képződnek, és a filtrációs, tubularis, illetve koncentrálóképesség is fejlődik.

A nephronképződés rendszerint a **34–36. szülészeti várandóssági hét körül**, vagyis hozzávetőleg a megtermékenyítést követő 32–34. héten fejeződik be. Ez közelítő időablak, egyéni változatossággal. Érett újszülöttben a későbbi vesenövekedés főként a meglévő nephronok és egyéb szöveti elemek növekedésével jár.

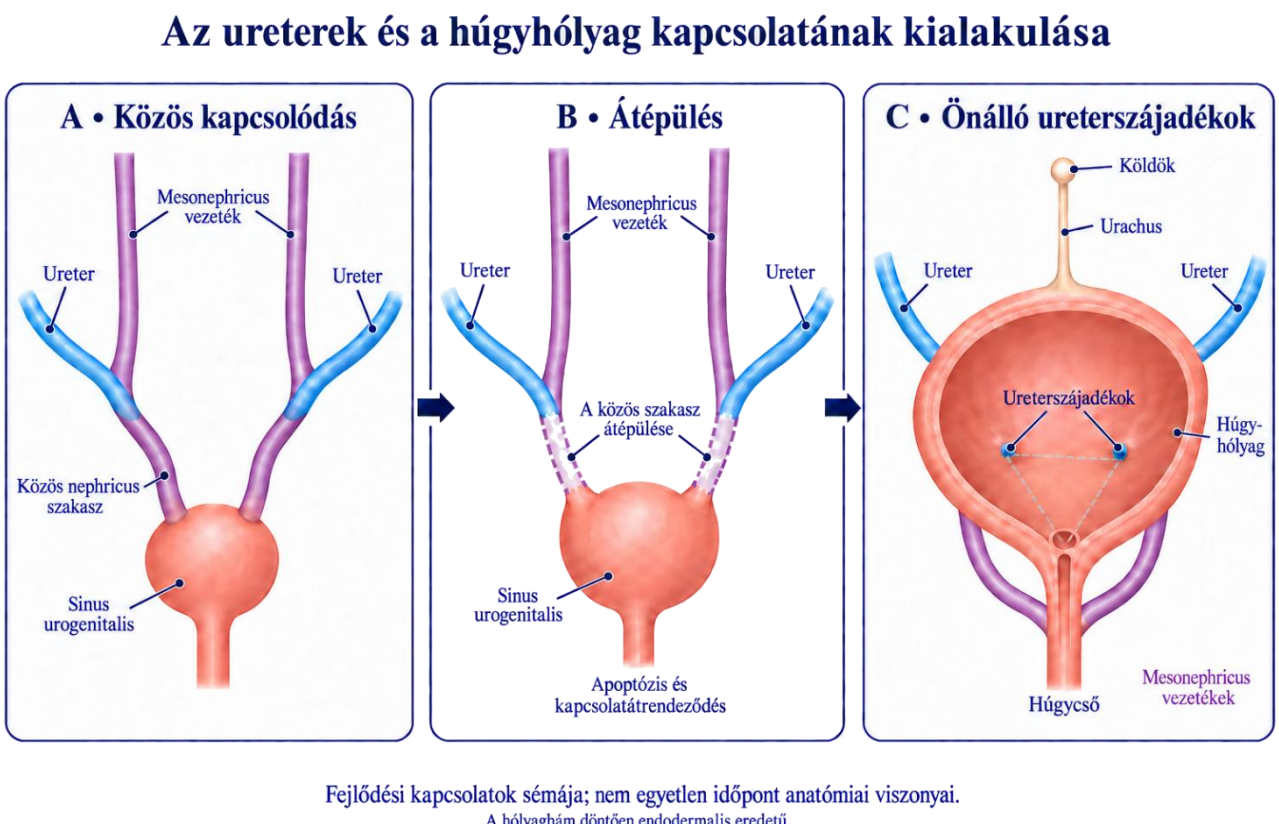
Koraszülöttben a születéskor még aktív nephrogenesis rövid ideig méhen kívül is folytatódhat, de lefolyása eltérhet a méhen belüli fejlődéstől. A koraszülés, a növekedési elmaradás és a perinatalis vesekárosodás alacsonyabb nephronkészlettel társulhat. Ez későbbi hypertonia és krónikus vesebetegség kockázatát növelheti, de nem jelenti ezek szükségszerű kialakulását.

A magzatvízzel való kapcsolat. A magzati vizelet a húgyutakon át az amnionüregbe jut. Súlyosan csökkent kétoldali veseműködés vagy jelentős húgyúti elzáródás ezért oligohydramnionhoz, illetve anhydramnionhoz vezethet. A tartósan kevés magzatvíz – különösen korai kialakulás esetén – tüdőhypoplasiát és kompressziós deformációkat okozhat. E következményláncot az oligohydramnion- vagy Potter-szekvencia fogalma foglalja össze; nem kizárólag veseagenesia válthatja ki.

7.6.6 Az ureter és a hólyagba való beszájadzás kialakulása

Az ureter hámja az ureterbimbó nyeléből fejlődik. A környező mesenchyma kötőszövetes és simaizmos rétegeket hoz létre, amelyek a vizelet továbbításához szükséges perisztaltikus működés alapját adják.

Az ureter kezdetben a mesonephricus vezetéken keresztül kapcsolódik a cloacalis régióhoz. Az alsó húgyutak átrendeződésével **önálló hólyagnyílást** szerez, míg a mesonephricus vezeték kapcsolata ettől elkülönül.



*7.33. ábra: Az ureterek és a húgyhólyag kapcsolatának kialakulása. **A:** Az ureterek kezdetben a mesonephricus vezetékek közös nephricus szakaszán keresztül kapcsolódnak a sinus urogenitalishoz. **B:** E szakasz átépülése és apoptózisa hozzájárul a kapcsolatok átrendeződéséhez. **C:** Az ureterek önálló hólyagszájadékot szereznek, elkülönülve a mesonephricus vezetékek caudalis beszájadzásától. A hólyagcsúcs és a köldök közötti urachus későbbi rostos maradványa a ligamentum umbilicale medianum. Az ábra fejlődési kapcsolatokat szemléltet; a mesonephricus vezetékek későbbi sorsa a nemi differenciálódástól függ.*

Ezt a folyamatot a hagyományos leírás a közös vezetékszakasz hólyagfalba történő beépüléseként szemlélteti. Újabb vizsgálatok szerint azonban a közös nephricus vezetékszakasz átépülése és apoptózisa is lényeges; nem pusztán egy meglévő csődarab mechanikus beolvadásáról van szó.

Az ureter hólyagfalon belüli ferde lefutása hozzájárul a vizelet visszaáramlását gátló működéshez. A beszájadzás helyének és a hólyagfalon belüli szakasznak a fejlődési eltérései refluxra vagy elfolyási zavarra hajlamosíthatnak.

7.6.7 A húgyhólyag, az urachus és a húgycső fejlődése

7.6.7.1 A húgyhólyag kialakulása

A cloaca elkülönülésével dorsalisan az anorectalis régió, ventralisan a **sinus urogenitalis** szerveződik. Ennek vesicalis részéből alakul ki a húgyhólyag hámjának döntő része. A fal kötőszövetes és simaizmos elemei a környező mesodermalis mesenchymából fejlődnek.

A hólyagháromszöget, a **trigonum vesicae** területét hagyományosan a mesonephricus vezetékek beépüléséből, ezért mesodermalis eredetűként írták le. Ezt az egyszerűsítést ma pontosítani kell: a trigonalisham endodermalis eredetét kísérletes adatok támogatják, és az ureterek beszájadzási környezetének fejlődése összetett hám–mesenchyma kölcsönhatásokkal jár. Nem helyes a teljes trigont egységesen „mesodermalis hólyagrészként” kezelni.

Az urachus. A hólyag cranialis része kezdetben az allantois intraembryonalis szakaszával áll kapcsolatban. A hólyagcsúcs és a köldök közötti összeköttetés fokozatosan elzáródik, és az **urachus**, majd annak rostos maradványa, a **ligamentum umbilicale medianum** alakul ki.

Ez az egyetlen középvonali szalag elkülönítendő a páros *ligamenta umbilicalia medialia* képletektől, amelyek a köldökartériák elzáródott szakaszainak maradványai.

Az urachus részleges vagy teljes fennmaradása különböző eltéréseket okozhat:

FENNMARADÓ KAPCSOLAT	LEHETSÉGES ELTÉRÉS
Teljes hólyag–köldök összeköttetés	Nyitott urachus, köldöki vizeletürülés
Középső szakasz	Urachuscysta
Köldök felőli szakasz	Köldöki urachussinus
Hólyag felőli szakasz	Vesicourachalis diverticulum

A maradványok egy része tünetmentes, más részük váladékozással vagy fertőzéssel jelentkezik.

7.6.7.2 A húgycső kialakulása

A női húgycső és a férfi húgycső jelentős részének hámja a sinus urogenitalis endodermájából származik. A férfi húgycső további kialakulása szorosan kapcsolódik a genitalis tuberculum és az urethralis lemez fejlődéséhez, valamint az androgénhatáshoz.

A glansban futó húgycsőszakasz kizárólag ectodermalis benövésből történő levezetése hagyományos tankönyvi magyarázat. Újabb humán vizsgálatok az endodermalis urethralis lemez továbbterjedését és átépülését is igazolják. A külső nemi szervekkel való összefüggéseket az ivarszervek fejlődésénél célszerű részletesen tárgyalni.

7.6.8 A vese és a húgyutak fontosabb fejlődési rendellenességei

A vese és a húgyutak veleszületett rendellenességeit összefoglalóan **CAKUT** néven is jelölik (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract*). Az eltérések érinthetik a vesék számát, méretét, szöveti szerkezetét, helyzetét, valamint a vizeletelvezető rendszer kapcsolatait és átjárhatóságát.

Veseagenesia. Az ureterbimbó kialakulásának vagy a metanephrogen mesenchymával való kölcsönhatásának súlyos zavara vesehiányt eredményezhet. Egyoldali agenesiában a másik vese kompenzatorikusan megnagyobbodhat, és megfelelő működést biztosíthat. A társuló húgyúti és egyéb fejlődési eltéréseket azonban keresni kell.

Kétoldali agenesiában a vizelettermelés hiánya súlyos magzatvízhiányhoz és tüdőhypoplasiához vezethet. A kórkép rendkívül súlyos prognózisú; a prenatális felismerés multidiszciplináris tájékoztatást és ellátástervezést igényel.

Hypoplasia és dysplasia. Hypoplasiában a vese kisebb, és nephronjainak száma csökkent lehet. Dysplasiában a szöveti differenciálódás és szerveződés kóros. A két eltérés együtt is előfordulhat.

Multicystás dysplasiás vesében a szabályos veseállomány helyén különböző méretű cysták és rendellenesen fejlődött szövet található. Az érintett vese működése rendszerint súlyosan csökkent vagy hiányzik. Egyoldali eltérés mellett a másik vese állapota alapvetően meghatározza a kilátásokat. Ez nem azonos az öröklődő polycystás vesebetegségekkel.

Kettőzött gyűjtőrendszer és ureter. Az ureterbimbó korai kettéágazása részleges, két külön bimbó megjelenése teljes ureterkettőződéshez vezethet. Az eltérés gyakran tünetmentes, de ectopiás beszájadzással, ureterocelével, refluxszal vagy elfolyási zavarral társulhat.

Húgyúti tágulat és elzáródás. A prenatálisan észlelt üregrendszeri tágulat önmagában nem bizonyít mechanikus akadályt. Lehet átmeneti jelenség, reflux következménye vagy valódi elfolyási zavar jele. Értékelésekor a tágulat mértékét, a veseállományt, az uretereket, a hólyagot és a magzatvízmennyiséget együtt kell figyelembe venni.

Hátsó húgycsőbillentyű. Fiú magzatban a posterior urethralis billentyűk az alsó húgyutak elzáródását okozhatják. Következményük hólyagtágulat, falmegvastagodás, felső húgyúti tágulat és vesekárosodás lehet. A „kulcslyukjel" felvetheti a kórképet, de önmagában nem bizonyítja azt. A súlyosságot a veseállomány károsodása és a magzatvíz csökkenése is meghatározza.

Vesicoureteralis reflux. A hólyag–ureter átmenet elégtelen visszaáramlás-gátló működése miatt a vizelet az ureter, esetenként a vese felé áramlik vissza. A reflux húgyúti fertőzésekre hajlamosíthat, és egyes esetekben vesekárosodással társulhat.

7.6.9 Perinatalis vonatkozások

A prenatális ultrahangvizsgálat során a vesék jelenléte és helyzete, szerkezete, az üregrendszer tágulata, a hólyag telődése és a magzatvízmennyiség együtt ad információt a vizeletképző és elvezető rendszer állapotáról. Egyetlen eltérésből nem mindig állapítható meg a későbbi veseműködés.

Születés után fontos az első vizeletürítés és a további vizeletmennyiség megfigyelése, a prenatális leletek átadása, valamint az előírt kontrollvizsgálatok megszervezése. A vizeletürítés hiánya vagy jelentős csökkenése, a hasi terime, a gyenge vizeletsugár, illetve a köldökből történő vizeletszerű váladékozás orvosi értékelést igényel.

A korán felismert eltérések egy része csupán követést tesz szükségessé, más esetekben gyors beavatkozás indokolt. A megfigyelés célja az elfolyási akadály, a fertőzés és a további vesekárosodás időben történő felismerése.

7.7 A nemi szervek fejlődése

A nemi szervek fejlődése szorosan kapcsolódik a vizeletképző és elvezető apparátus kialakulásához. A gonádok és az ivarutak telepei a hátsó testfal urogenitalis régiójában jelennek meg, míg a külső nemi szervek a cloacalis terület környezetében szerveződnek.

A fejlődés kezdetén mindkét nemi fejlődési irányban hasonló gonádtelep, páros ivarvezetékek és közös külső nemiszerv-telepek vannak jelen. Ezek további sorsát génszabályozási hálózatok, helyi szöveti kölcsönhatások, hormontermelés és a célszövetek hormonérzékenysége együttesen határozza meg.

A kromoszomális összetétel, a gonádok differenciálódása, a hormonális működés és az anatómiai nemi jellegek egymással összefüggő, de elkülöníthető szintek. A fejlődési eltérések megértéséhez ezért nem elegendő kizárólag a kromoszómakészletből vagy a külső nemi szervek megjelenéséből kiindulni.

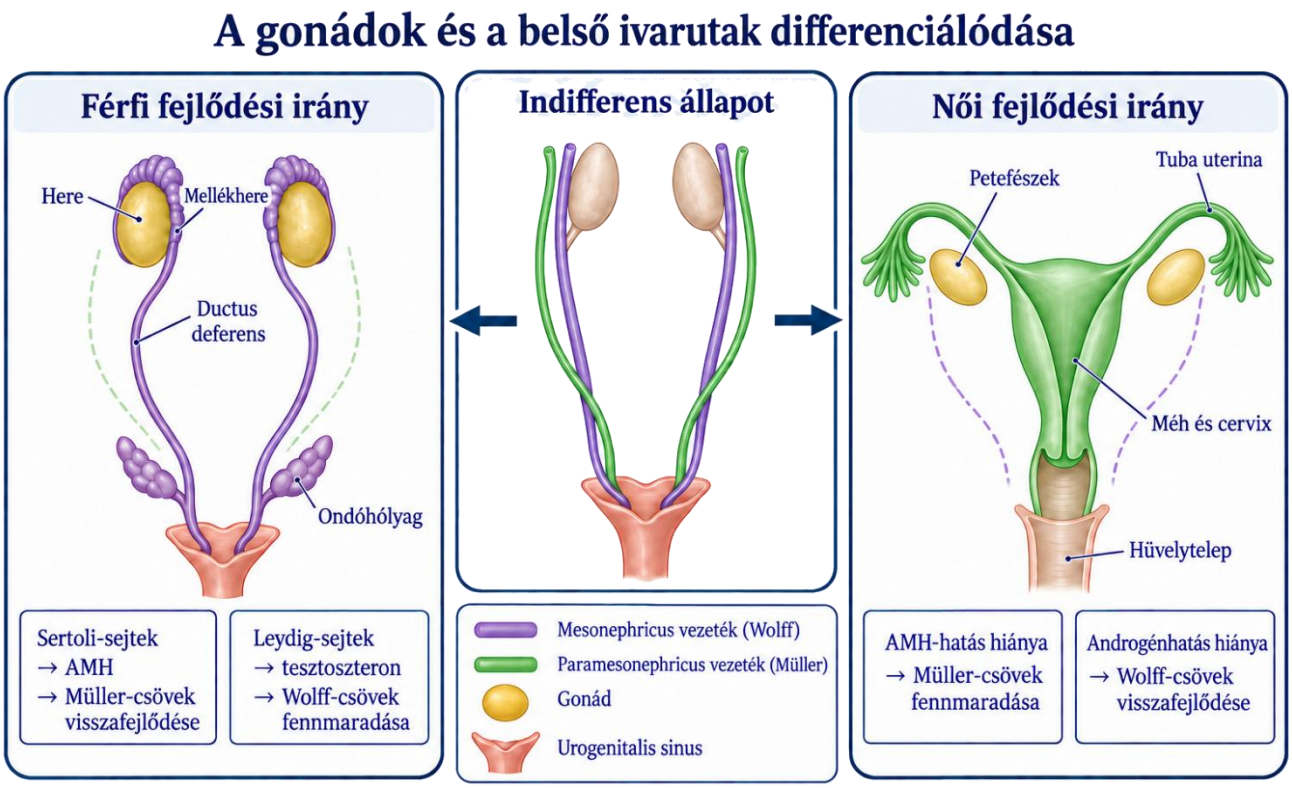
7.7.1 Az indifferens gonád és a csírasejtek megjelenése

A gonádtelep az 5. hét körül a mesonephros medialis oldalán, a **genitalis léc** területén válik felismerhetővé. Kialakulásában a coelomahám és az alatta elhelyezkedő mesenchyma vesz részt. A korai telep még nem mutat egyértelmű here- vagy petefészek-szerkezetet; ezért **indifferens vagy bipotenciális gonádnak** nevezzük.

A gonád szomatikus sejtjei és a csírasejtek eltérő fejlődési előzményűek. A **primordialis csírasejtek** a gonádtelepen kívül különülnek el. Korán az allantois közelében, a szikzacskó falának környezetében azonosíthatók, majd az utóbélhez kapcsolódó útvonalon, a dorsalis mesenteriumon át a genitalis lécekhez jutnak.

A vándorlás fő szakasza a 4–6. hétre esik. A csírasejtek közben szaporodnak, és kapcsolatba kerülnek a gonád szomatikus előalakjaival. Korai extraembryonalis elhelyezkedésük nem jelenti azt, hogy a szikzacskó endodermája ivarsejtekké alakulna.

A gonád további fejlődéséhez a támasztósejt-, stromalis és steroidtermelő sejtvonalak, valamint a bevándorló csírasejtek összehangolt differenciálódása szükséges. A csírasejtek sorsát jelentős részben a kialakuló gonadalis környezet határozza meg.



7.34. ábra: A gonádok és a belső ivarutak differenciálódása. Az indifferens állapotban mindkét vezetékrendszer jelen van. A here Sertoli-sejtjeinek AMH-termelése a Müller-csövek visszafejlődését, a Leydig-sejtek tesztoszterontermelése a Wolff-csövek fennmaradását és differenciálódását támogatja. E hormonhatások hiányában a Müller-csövekből petevezetők, méh és cervix fejlődik, a Wolff-csövek nagyrészt visszafejlődnek. A színek a telepi eredetet, a szaggatott vonalak a visszafejlődő vezetékeket jelölik. A hüvely fejlődésében a Müller-rendszer és az urogenitalis sinus kölcsönhatása vesz részt.

7.7.2 A gonadalis differenciálódás szabályozása

A here- és petefészek-fejlődés egymással kölcsönhatásban álló génszabályozási programokon alapul.

A szokásos 46,XY fejlődési útban az Y-kromoszómán található **SRY** gén működése elősegíti a **SOX9** aktiválódását a támasztósejt-előalakokban. Ez a Sertoli-sejtes differenciálódás és a here szerveződésének egyik meghatározó lépése. A folyamatot további jelzések stabilizálják; nem egyetlen gén elszigetelt hatásáról van szó.

A petefészek kialakulása szintén aktívan szabályozott folyamat. Ebben többek között a **WNT4–RSPO1–β-katenin útvonal** és a **FOXL2** vesz részt. E tényezők támogatják a petefészek támasztósejtjeinek kialakulását és fennmaradását, valamint gátolják a hereirányú program érvényesülését.

A női fejlődés tehát nem egyszerűen „a férfi fejlődés elmaradása". Ugyanakkor a belső ivarutak és a külső nemi szervek differenciálódásában alapvető jelentőségű, hogy jelen van-e megfelelő időben hereeredetű AMH- és androgénhatás.

7.7.3 A here fejlődése

A here szövettani elkülönülése rendszerint a 7. hét körül válik felismerhetővé. A Sertoli-sejt-előalakok a csírasejtekkel együtt **herekötegekbe** rendeződnek. A gonád felszíne alatt kötőszövetes tok, a **tunica albuginea** alakul ki.

A herekötegek a magzati életben még tömör képletek. Később ezekből fejlődik a tubuli seminiferi rendszere, amelynek lumenje a pubertás körüli érés során válik kifejezetté. A herekötegek a rete testishez kapcsolódnak; a rete és a mesonephricus vezeték közötti összeköttetést fennmaradó mesonephricus tubulusok biztosítják, amelyekből a **ductuli efferentes** alakulnak ki.

A kötegek közötti interstitiumban **magzati Leydig-sejtek** differenciálódnak. Ezek steroidtermelése kezdetben jelentős mértékben a placentaris hCG hatása alatt áll, majd a magzati hypophysis LH-elválasztása is szerepet kap.

A magzati here három fontos jelzése eltérő feladatot lát el:

JELZÉS	FŐ TERMELŐHELY	FŐ FEJLŐDÉSI HATÁS
AMH – anti-Müller-hormon	Sertoli-sejtek	A paramesonephricus vezetékek visszafejlődése
Tesztoszteron	Leydig-sejtek	A mesonephricus vezetékek férfi ivarutakká differenciálódásának támogatása
INSL3	Leydig-sejtek	A gubernaculum fejlődése és a hereleszállás transabdominalis szakasza

A tesztoszteron egyes célszövetekben **dihidrotesztoszteronná (DHT)** alakul. A DHT különösen a külső nemi szervek és a prostata férfi irányú differenciálódásában fontos.

A magzati here csírasejtjei nem kezdik meg az oocytákra jellemző meiotikus fejlődést. A spermatogenezis teljes folyamata csak a pubertás után indul meg; ennek részleteit az ivarsejtképződésről szóló fejezet ismertette.

7.7.4 A petefészek fejlődése

A petefészek szerkezeti differenciálódása fokozatos, és kezdetben kevésbé feltűnő, mint a herekötegek kialakulása. A gonádban corticalis és medullaris területek különülnek el, miközben a támasztósejtek pregranulosa irányba differenciálódnak.

A bevándorolt csírasejtek **oogoniumokká** alakulnak és mitotikusan szaporodnak. Ezt követően nem egyszerre, hanem térben és időben elhúzódó hullámban megkezdik a meiosist. A kialakuló primer oocyták az első meiotikus osztódás profázisában nyugalmi állapotba kerülnek.

A csírasejtcsoportok átrendeződésével egyes oocytákat lapos pregranulosa sejtek vesznek körül; így képződnek a **primordialis tüszők**. A magzati élet során a csírasejtek jelentős része elpusztul, ezért a születéskori tüszőkészlet kisebb a korábbi maximális csírasejtszámnál. A sejtszaporodás, a meiosisba lépés és a tüszőképződés időben átfedő folyamatok.

A petefészek stromája és későbbi thecasejtes állománya a gonád szomatikus környezetéből fejlődik. A felszíni hám régi „csírahám" elnevezése félrevezető: nem ez termeli a petesejteket.

7.7.5 A belső ivarutak fejlődése

A korai embrióban két páros vezetékrendszer található:

- a **ductus mesonephricus**, vagyis a **Wolff-cső**;
- a **ductus paramesonephricus**, azaz a **Müller-cső**.

A mesonephricus vezeték a húgyúti fejlődésben már korábban megjelenik. A paramesonephricus vezeték a coelomahám betüremkedésével szerveződik mellette, majd caudalisan növekszik. Cranialis vége a testüreg felé nyitott

marad; caudalis szakasza az ellenoldali vezetékkel a középvonalhoz közelít.

Férfi fejlődési irány. A tesztoszteron támogatja a mesonephricus vezeték fennmaradását és differenciálódását. Ebből fejlődik a mellékhere vezetéke, a ductus deferens, az ondóhólyag hámtelepe és a ductus ejaculatorius. A ductuli efferentes ezzel szemben mesonephricus tubulusokból származnak.

A Sertoli-sejtek AMH-termelése hatására a paramesonephricus vezetékek nagyrészt visszafejlődnek. A két folyamat egymástól elkülöníthető: az AMH nem a Wolff-csövet alakítja férfi ivaruttá, a tesztoszteron pedig nem helyettesíti az AMH Müller-csőre gyakorolt hatását.

Női fejlődési irány. Hereeredetű AMH-hatás hiányában a paramesonephricus vezetékek fennmaradnak. Cranialis, különálló szakaszaikból a **tubae uterinae** alakulnak ki. Caudalis szakaszaik egyesülésével létrejön az **uterovaginalis telep**, amely a méh és a cervix kialakulásának alapja, és a hüvely fejlődésében is meghatározó szerepet játszik.

Az egyesülést és az üreg kialakulását szöveti átrendeződés kíséri. A környező mesenchyma adja többek között a méh kötőszövetes és simaizmos állományát. A vezetékek középvonalba kerülésével a hozzájuk kapcsolódó hashártyaredők a ligamentum latum uteri kialakulásában vesznek részt.

A mesonephricus vezetékek nagy része visszafejlődik. Maradványaikból például **Gartner-járat vagy Gartner-cysta** maradhat fenn.

7.7.6 A hüvely és a járulékos nemi mirigyek fejlődése

A hüvely kialakulása. Az uterovaginalis telep caudalis vége kapcsolatba kerül a sinus urogenitalisszal. A találkozási régióban hámfelszaporodás és a hüvelytelep megnyúlása, majd lumenének kialakulása zajlik. A környező mesenchymából kötőszövetes és izmos fal szerveződik.

A klasszikus tankönyvi séma a hüvely felső részét Müller-cső-, alsó részét sinus urogenitalis-eredetűként írja le. Ez hasznos térbeli közelítés, de **nem tekinthető a végleges hám csíralemez-eredetét pontosan meghatározó, rögzített harmadolásnak**.

Humán szövettani és molekuláris vizsgálatok a sinus urogenitalis hámjának jelentős, cranialis irányba terjedő hozzájárulását mutatják. A hüvely teljes szervtelepének kialakulását ezért meg kell különböztetni végleges hámjának eredetétől.

A hüvelybemenetnél visszamaradó vékony nyálkahártyaredő a **hymen**. Alakja és nyílása változatos; fejlődési megjelenése önmagában nem tájékoztat szexuális előzményekről.

Járulékos mirigyek. A prostata hámtelepei a sinus urogenitalis urethralis részéből nőnek a környező mesenchymába, androgénhatás alatt. Az ondóhólyagok ezzel szemben a mesonephricus vezeték kitüremkedéseiből fejlődnek. A bulbourethralis, valamint a női paraurethralis és nagy vestibularis mirigyek hámja a sinus urogenitalishoz kapcsolódik. Az azonos vagy közeli eredetű képletek végleges szerkezetét a helyi hám–mesenchyma kölcsönhatások és a hormonális környezet alakítja.

7.7.7 A külső nemi szervek differenciálódása

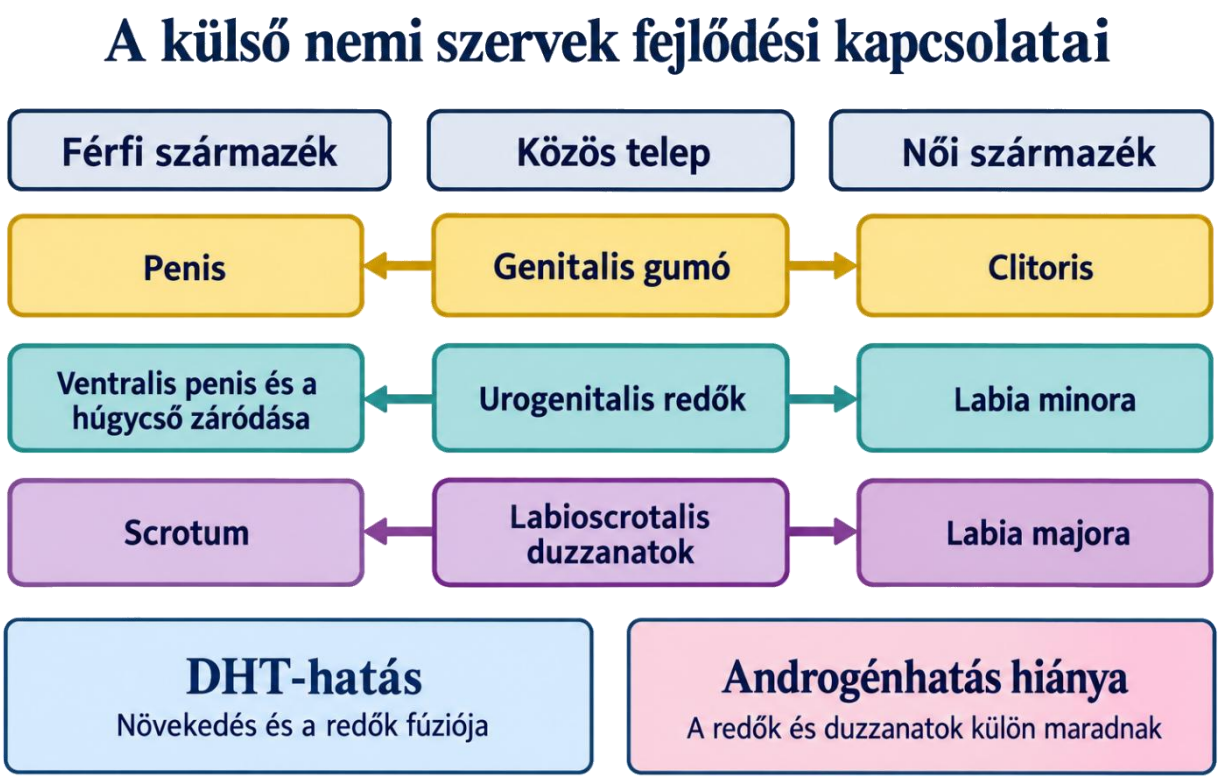
A külső nemi szervek kezdetben közös telepekből fejlődnek. A cloacalis régió előtt megjelenik a **genitalis tuberculum**, mellette urethralis redők, azoktól lateralisan pedig **labioscrotalis duzzanatok** alakulnak ki.

KÖZÖS TELEP	FÉRFI FEJLŐDÉSI IRÁNY	NŐI FEJLŐDÉSI IRÁNY
Genitalis tuberculum	Penis	Clitoris
Urethralis redők	A penis ventralis részének és a húgycső záródásának kialakításában vesznek részt	Labia minora
Labioscrotalis duzzanatok	Scrotum	Labia majora

Androgénhatás mellett a genitalis tuberculum erőteljesen megnyúlik. Az urethralis lemez és redők összehangolt átrendeződése létrehozza a penisben futó húgycsövet. A labioscrotalis duzzanatok a középvonalban egyesülnek; az egyesülés helyét a raphe jelzi.

A húgycső kialakulása nem minden szakaszon egyszerű redőösszetapadás: a hámlemez lumenének megnyílása, a redők egyesülése és a glans területének átépülése eltérő, egymással összehangolt részfolyamatok.

Jelentős androgénhatás hiányában a genitalis tuberculumból clitoris fejlődik, a redők és duzzanatok pedig nem



7.35. ábra: A külső nemi szervek közös telepei és származékai. A genitalis gumóból penis vagy clitoris fejlődik. Férfi fejlődési irányban az urogenitalis redők fúziója hozzájárul a penis ventralis részének és a húgycső záródásának kialakulásához, a labioscrotalis duzzanatok pedig a scrotumot hozzák létre. Női fejlődési irányban e telepek külön maradnak, és a kis-, illetve nagyajkakat alkotják. A dihidrotesztoszteron (DHT) a férfi irányú differenciálódás fontos közvetítője. Az azonos színek a homológ képleteket jelölik.

egyesülnek a férfi fejlődésre jellemző módon. A sinus urogenitalis területén kialakul a vestibulum vaginae, ahová a húgycső és a hüvely külön nyílik.

7.7.8 A gonádok helyzetváltozása

A gonádok kezdetben a hátsó hasfalon, a végleges helyzetüknél cranialisabban találhatók. Caudalis rögzítésükben a **gubernaculum** vesz részt.

A here leszállása. A folyamat két fő szakaszra osztható. A transabdominalis szakaszban a here az inguinalis régió közelébe kerül; ebben az INSL3 által szabályozott gubernaculumfejlődésnek fontos szerepe van. Az inguinoscrotalis szakaszban a here a lágyékcsatornán át a scrotumba jut, jelentős androgénfüggő szabályozás mellett.

A leszállás nem egyszerűen egy rövidülő köteg húzóhatása. A gubernaculum átépülése, a test növekedése és a környező szövetek változása együttesen alakítja a here útját.

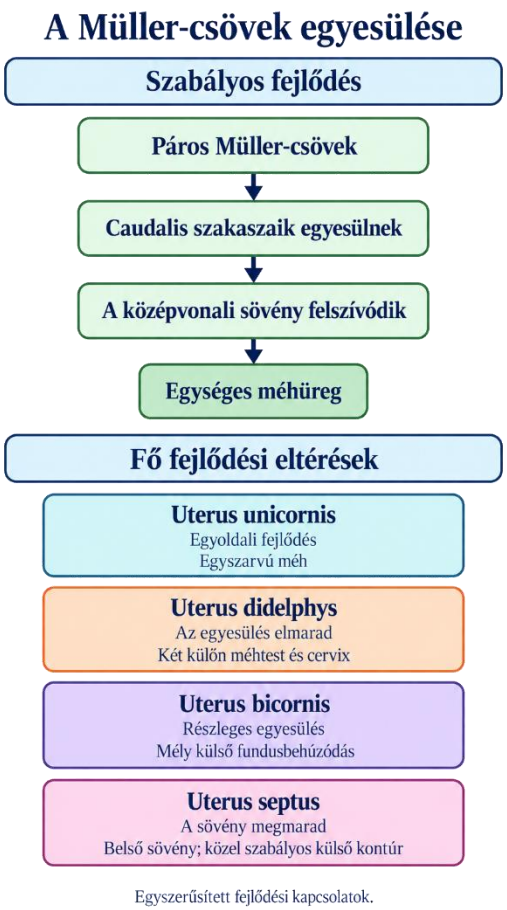
A hashártya kitüremkedése, a **processus vaginalis**, a lágyékcsatornán át a scrotum felé terjed. Proximalis része rendszerint elzáródik, distalis maradványa a **tunica vaginalis testis**. Nyitva maradása congenitalis lágyéksérvre vagy hydrocelére hajlamosíthat.

A petefészek helyzetváltozása. A petefészkek a medence felé kerülnek, de nem haladnak át a lágyékcsatornán. A gubernaculum a fejlődő méhhez kapcsolódik; ebből a petefészek és a méh között a **ligamentum ovarii proprium**, a méhtől a lágyékcsatorna felé pedig a **ligamentum teres uteri** alakul ki.

7.7.9 Fontosabb fejlődési eltérések

Müller-cső-eredetű rendellenességek. A vezetékek kialakulásának, egyesülésének és üregi átépülésének eltérései különböző méh-, cervix- és hüvelyformákat eredményezhetnek.

ELTÉRÉS	FŐ FEJLŐDÉSI ÖSSZEFÜGGÉS
Müller-agenesia	A Müller-rendszer egyes szakaszainak hiányos kialakulása
Uterus unicornis	Az egyik oldal elégtelen fejlődése
Uterus didelphys	A két oldal nagymértékű elkülönülése
Uterus bicornis	Részleges egyesülési eltérés, külső fundalis behúzódással
Uterus septus	A középvonali sövény fennmaradása, eltérő mértékű üregi megosztottsággal



7.36. ábra: A Müller-csövek egyesülése és a fő méhfejlődési eltérések. A páros vezetékek caudalis szakaszainak egyesülését a középvonali sövény felszívódása követi. Az egyoldali fejlődés uterus unicornist, az egyesülés elmaradása uterus didelphyst, részleges egyesülése uterus bicornist eredményezhet. A sövény fennmaradása uterus septushoz vezet. A kétszarvú méhet mély külső fundusbehúzódás, a sövényes méhet közel szabályos külső kontúr mellett belső sövény jellemzi. Az ábra egyszerűsített fejlődési összefüggéseket szemléltet.

A felsorolás fejlődéstani tájékozódást szolgál; a klinikai besorolás részletes képalkotó vizsgálatot igényel. A septált és bicornis méh nem azonos eltérés. A méhüreg és a külső fundalis kontúr együttes értékelése alapvető.

MRKH-szindróma. A Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser-szindrómában a méh és a hüvely változó mértékű hiánya vagy fejletlensége jellemző, rendszerint 46,XX kromoszómakészlet és működő petefészkek mellett. Vese- és csontvázeltérések társulhatnak hozzá. A petefészkek fennmaradása érthető abból, hogy nem a Müller-csövekből fejlődnek.

Cryptorchismus. A here nem jut el vagy nem marad meg a scrotumban. Ettől elkülönítendő az ectopiás here, amely a szokásos leszállási útvonalon kívül helyezkedik el. Koraszülöttekben a befejezetlen leszállás gyakoribb. A tartós eltérés követést és gyermeksebészeti vagy gyermekurológiai ellátást igényel.

Hypospadiasis. A húgycsőnyílás a penis ventralis felszínén, a szokásos helyétől proximalisabban található. A húgycső és a környező szövetek fejlődésének összetett zavara; nem minden esetben vezethető vissza egyetlen redőzáródási hibára. Súlyos forma, különösen nem tapintható gonádokkal együtt, átfogó endokrin és genetikai kivizsgálást is indokolhat.

A nemi fejlődés eltérései. A nemzetközi szakirodalomban a *differences/disorders of sex development* megnevezés és a **DSD** rövidítés használatos. Ide heterogén állapotok tartoznak, amelyek a kromoszomális összetételt, a gonádfejlődést, a hormontermelést vagy a hormonhatást érinthetik.

Teljes **androgéninszenzitivitásban** 46,XY kromoszómakészlet mellett herék fejlődnek, de a célszövetek nem válaszolnak megfelelően az androgénekre. A külső nemi szervek női jellegűek, miközben a here AMH-termelése miatt a méh rendszerint hiányzik. Ez jól mutatja az AMH- és androgénhatás elkülönülését.

A congenitalis adrenalis hyperplasiához társuló magzati androgéntöbblet 46,XX fejlődésben a külső nemi szervek virilizációját okozhatja, miközben hereeredetű AMH hiányában a méh fennmaradhat. A steroidbioszintézis-zavar részleteit a mellékvese fejlődésénél ismertettük.

7.7.10 Perinatális vonatkozások

Az újszülött vizsgálatakor fontos a külső nemi szervek, a húgycsőnyílás és – fiú újszülöttben – a herék helyzetének megfigyelése. Az eltérő megjelenés önmagában nem ad teljes információt a kromoszomális összetételről, a gonádokról vagy a belső ivarutakról.

Nemi fejlődési eltérés gyanújakor tárgyszerű dokumentáció, diszkrét kommunikáció és megfelelő szakellátás szükséges. A szülők tájékoztatásában kerülni kell az elhamarkodott következtetéseket és a megbélyegző megnevezéseket.

Az elsődleges feladat az újszülött egészségi állapotának biztosítása. Különösen fontos a sóvesztő mellékvesekéreg-elégtelenség és más sürgős anyagcsere-eltérések kizárása; az anatómiai és genetikai tisztázás multidiszciplináris együttműködést igényel.

7.8 Az idegrendszer fejlődése

Az idegrendszer fejlődése a 3. fejlődési héten kezdődik, de szerkezeti és működésbeli érése jóval a születés után is folytatódik. Kialakulását az idegi előalakok szaporodása, az idegsejtek keletkezése és vándorlása, a nyúlványok növekedése, a kapcsolatok megszerveződése, majd a hálózatok átrendeződése és myelinisatiója jellemzi. E folyamatok időben részben átfedik egymást.

A **központi idegrendszer** — az agy és a gerincvelő — döntően a velőcső neuroectodermájából fejlődik. A **perifériás idegrendszer** számos sejttípusa a velőlécből származik; a fej érződúcainak kialakulásához ectodermalis placodok is hozzájárulnak. Az idegrendszer erei, burkai és immunsejtjei részben más fejlődési eredetűek.

Az alábbi időpontok — külön jelzés hiányában — a **megtermékenyítéstől számított fejlődési kort** jelentik. A szülészeti várandóssági kor ehhez képest megközelítőleg két héttel több. Az érzékszervek részletes fejlődését a következő alfejezet tárgyalja.

7.8.1 A velőcső kialakulása és területi differenciálódása

A neurulatio során az ectoderma idegi irányban elköteleződő területén kialakul a velőlemez, majd a velőbarázda és a két velőredő. A redők egyesülésével létrejön a velőcső, amely elkülönül a felszíni ectodermától. A záródás a 4. fejlődési héten zajlik; a cranialis neuroporus rendszerint a 25., a caudalis a 27–28. nap táján záródik. Az időpontok közelítő értékek.

A velőcső nagyobb része **primer neurulatióval**, a velőlemez behajlásával és záródásával alakul ki. A legcaudalisabb gerincvelői szakaszok létrejöttében **szekunder neurulatio** vesz részt: a caudalis sejttömegben üreges idegi képlet szerveződik, amely kapcsolódik a cranialis velőcsőhöz. A neurulatio részletes menetét az általános fejlődéstani rész ismerteti.

A velőcső sejtjeinek sorsát helyzetfüggő jelzések szabályozzák. A chorda dorsalis, majd a fenéklemez **SHH-jelzése** a ventralis sejttípusok kialakulását segíti. Dorsalisan a felszíni ectoderma és a tetőlemez többek között BMP- és WNT-jelzésekkel vesz részt a mintázatképzésben. A cranialis–caudalis tengely mentén további jelátviteli és génszabályozási rendszerek határozzák meg az egyes agyterületek és gerincvelői szakaszok jellegét.

A velőcső cranialis részén agyhólyagok különülnek el, caudalis részéből a gerincvelő fejlődik. Ürege az agykamrákban és a gerincvelő központi csatornájában marad fenn.

7.8.2 Az idegszövet sejtjeinek kialakulása

A korai velőcső falát gyorsan szaporodó neuroepithelialis sejtek alkotják. Belőlük idegi elődsejtek, köztük **radiális gliasejtek** képződnek. A radiális glia nem pusztán támasztóállomány: idegsejtek és gliasejtek létrehozására képes elődsejt-populáció, egyben számos vándorló idegsejt számára vezető felszínt biztosít.

A sejtciklusból kilépő idegsejtelőalakok differenciálódnak, nyúlványokat növesztenek, és fokozatosan megszerzik sajátos működésüket. A gliasejtek képződése részben az idegsejtképződéssel párhuzamosan, részben azt követően zajlik; a két folyamat nem válik el élesen egymástól.

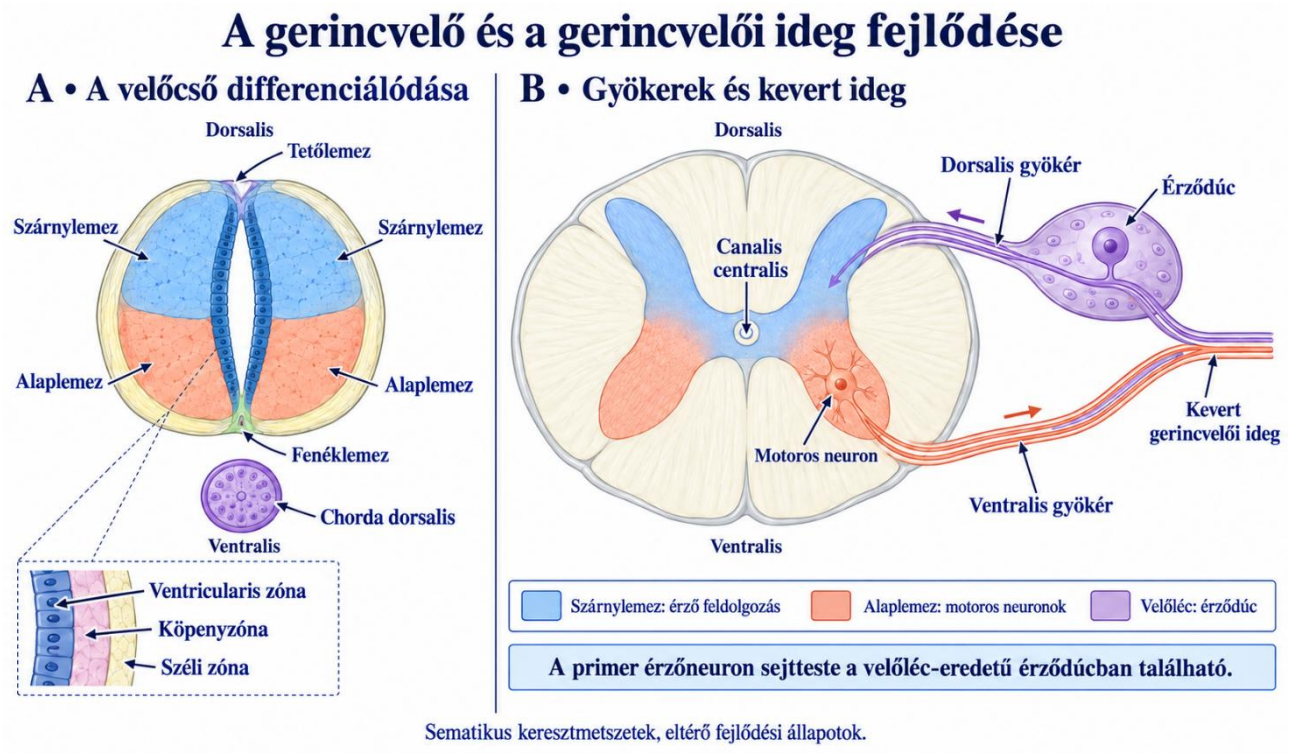
SEJTTÍPUS	FŐ FEJLŐDÉSI EREDET ÉS JELENTŐSÉG
A központi idegrendszer neuronjai	A velőcső neuroepithelialis elődsejtjei; az idegi információ feldolgozása és továbbítása
Astrocyták	Neuroectodermalis gliális elődsejtek; az idegszövet környezetének és működésének támogatása
Oligodendrocyták	Neuroectodermalis elődsejtek; a központi idegrendszer myelinhüvelyeinek képzése
Ependymasejtek	A velőcső falának sejtvonalai; az agykamrák és a központi csatorna bélelése
Schwann-sejtek és a perifériás dúcok szatellitasejtjei	Túlnyomórészt velőléc-eredet; perifériás idegrostok és dúcsejtek támogatása
Microglia	Korai, szikzacskóhoz kapcsolódó myeloid előalakok; szöveti immunvédelem és fejlődési átrendeződés

A **microglia nem neuroectodermalis gliasejt**. Korai macrophag-előalakjai benépesítik a fejlődő központi idegrendszert, ahol a sejttörmelék eltávolításában és az idegi kapcsolatok alakításában is részt vesznek. A szikzacskó-eredetet alapvetően állatkísérletes sejtvonalkövetések igazolták.

7.8.3 A gerincvelő fejlődése

A fejlődő gerincvelő falában három alapvető zóna különíthető el:

- **Ventricularis zóna:** a központi üreg melletti osztódó sejtek rétege; később itt alakul ki az ependymalis bélelés.



*7.37. ábra: A gerincvelő és a gerincvelői ideg fejlődése. **A:** A velőcső falában ventricularis, köpeny- és széli zóna különül el. A dorsalis szárnylemez elsősorban az érző feldolgozásban részt vevő, a ventralis alaplemez többek között motoros neuronokat hoz létre. **B:** A primer érzőneuron sejtteste a velőléc-eredetű érződúcban helyezkedik el; központi nyúlványa a dorsalis gyökéren lép be. A motoros axonok a ventralis gyökéren távoznak. A két gyökér az érződúctól distalisan kevert gerincvelői ideggé egyesül. Sematikus keresztmetszetek, eltérő fejlődési állapotok.*

- **Köpenyzóna:** a differenciálódó idegsejtek sejttestjeiben gazdag terület; főként a szürkeállomány előalakja.
- **Széli zóna:** kezdetben sejttestekben szegényebb, nyúlványokban gazdag terület; elsősorban a fehérállomány kialakulásának helye.

A köpenyzóna dorsalis részén a **szárnylemez — lamina alaris**, ventralis részén az **alaplemez — lamina basalis** különül el. Határukat belül a sulcus limitans jelzi. A szárnylemezből főként érző információt feldolgozó interneuronok és kapcsoló neuronok, az alaplemezből többek között somatomotoros és vegetatív preganglionaris neuronok fejlődnek. A dorsalis és ventralis középvonalban a tetőlemez és a fenéklemez fontos jeladó terület.

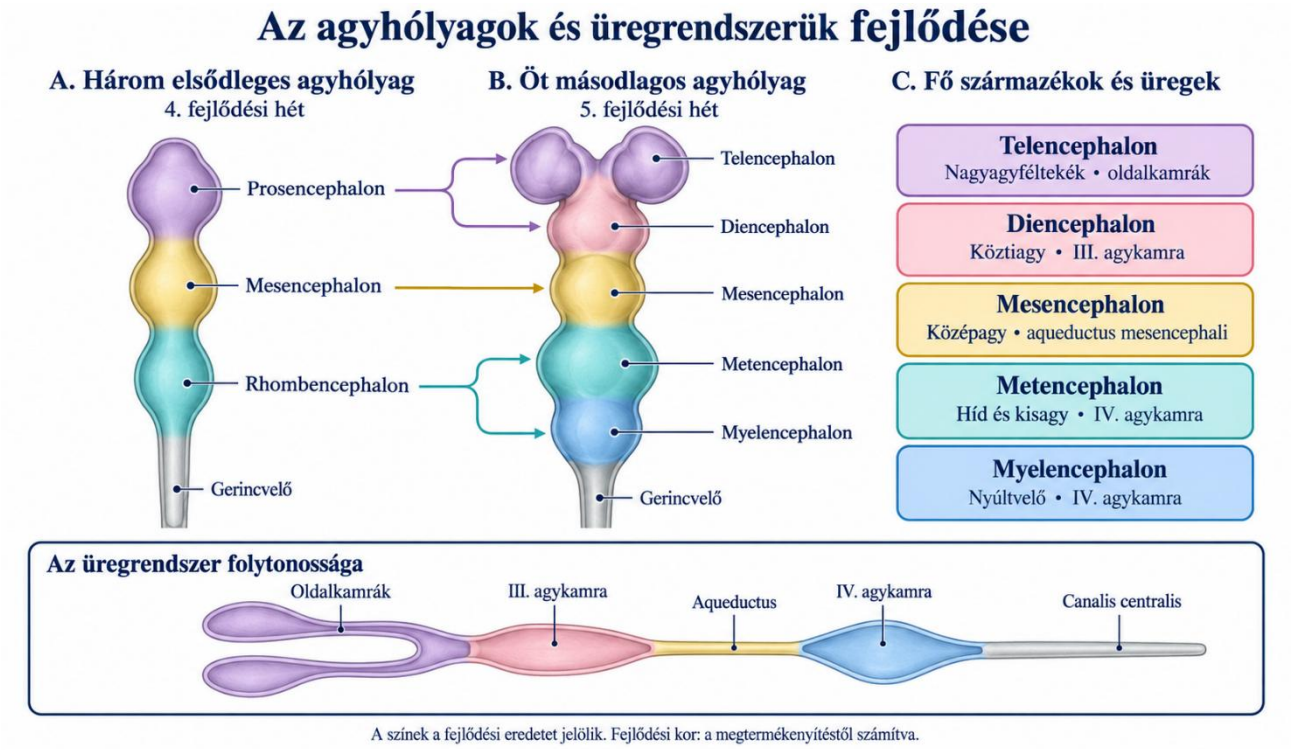
A primer érzőneuronok sejttestjei nem a szárnylemezből származnak: a gerincvelői érződúcokban helyezkednek el, és velőléc-eredetűek. Központi nyúlványaik a dorsalis gyökéren keresztül lépnek a gerincvelőbe. A motoros neuronok axonjai ventralisan lépnek ki; az érző és motoros rostok egyesülésével kevert gerincvelői idegek jönnek létre.

A gerincoszlop később gyorsabban növekszik, mint a gerincvelő. Emiatt a conus medullaris a csigolyákhoz viszonyítva egyre cranialisabb helyzetbe kerül, az alsó ideggyökök pedig megnyúlnak, és létrehozzák a **cauda equinát**. Ez relatív helyzetváltozás, nem a gerincvelő aktív felfelé vándorlása.

7.8.4 Az agyhólyagok és az agykamrák kialakulása

A 4. fejlődési héten három elsődleges agyhólyag ismerhető fel: az előagy, a középagy és az utóagy. Az 5. hétre az előagy és az utóagy tovább tagolódik, így öt másodlagos agyhólyag különül el.

ELSŐDLEGES AGYHÓLYAG	MÁSODLAGOS AGYHÓLYAG	FŐ SZÁRMAZÉKOK	ÜREGRENDSZER
Prosencephalon — előagy	Telencephalon — végagy	Nagyagyféltekék, agykéreg, fehérállomány, basalis magvak jelentős része	Oldalkamrák
Prosencephalon — előagy	Diencephalon — köztiagy	Thalamus, hypothalamus, epithalamus; további származékait az endokrin és érzékszervi fejezet ismerteti	III. agykamra
Mesencephalon — középagy	Mesencephalon	Középagy	Aqueductus mesencephali



7.38. ábra: Az agyhólyagok és üregrendszerük fejlődése. ***A–B:*** *A három elsődleges agyhólyagból öt másodlagos agyhólyag különül el; az előagy és az utóagy tovább tagolódik, a középagy egységes marad.* ***C:*** *Az egyes területek fő származékai és a hozzájuk tartozó üregek. Az alsó séma az oldalkamrák, a III. agykamra, az aqueductus, a IV. agykamra és a központi csatorna folytonosságát szemlélteti, nem a liquor áramlási útját. Az időpontok a megtermékenyítéstől számítandók.*

ELSŐDLEGES AGYHÓLYAG	MÁSODLAGOS AGYHÓLYAG	FŐ SZÁRMAZÉKOK	ÜREGRENDSZER
Rhombencephalon — utóagy	Metencephalon	Híd és kisagy	A IV. agykamra rostralis része
Rhombencephalon — utóagy	Myelencephalon	Nyúltvelő	A IV. agykamra caudalis része

Az agy növekedése közben feji, nyaki és hídi hajlat alakul ki. Ezek, valamint az egyes területek eltérő növekedési üteme hozzák létre az agy későbbi térbeli elrendeződését. A nagyagyféltekék fokozatosan ráborulnak a köztiagyra, majd az agytörzs és a kisagy jelentős részére.

Az agytörzsben a IV. agykamra kiszélesedésével a szárnylemezek oldalra kerülnek. Emiatt az agyidegi motoros magcsoportok általában medialisabban, az érző magcsoportok lateralisabban rendeződnek el. Az egyes magvak végleges helyzetét további sejtvándorlás és növekedés alakítja.

7.8.5 A nagyagy és az agykéreg fejlődése

A telencephalon két oldalsó kitüremkedéséből alakulnak ki a nagyagyféltekék. Falukban osztódó sejtekben gazdag ventricularis és subventricularis zónák jönnek létre. Az itt keletkező idegsejtek egy része radiális irányban, más része tangentialisan vándorol a végleges helyére.

A neocortex főként serkentő, glutamáterg neuronjai nagyrészt a dorsalis telencephalon előd sejtjeiből származnak. A radiális vándorlás során a később keletkező neuronok többnyire a korábban kialakult rétegeken túlra jutnak. Így a II–VI. kéregréteg alapvetően **belülről kifelé** épül fel: a mélyebb rétegek neuronjai korábban, a felszínesebbek később keletkeznek. Az I. réteg és az átmeneti fejlődési rétegek ettől eltérő szerveződésűek.

A gátló interneuronok jelentős része a ventralis telencephalon gangliondombjaiból indul, és tangentialis vándorlással éri el a kérget. A sejtek keletkezési helye, vándorlási útja és érkezési ideje együttesen határozza meg a kéreg felépítését.

A féltekék növekedésével kialakulnak az agybarázdák és agytekervények. A felszín tagolódása különösen a magzati élet második felében válik kifejezetté. Ezzel párhuzamosan fejlődnek a féltekéken belüli, a féltekék közötti és a távolabbi központokhoz vezető pályák. A két félteke legnagyobb összeköttetése a **corpus callosum**.

Klinikai vonatkozás: *a sejtszaporodás, a sejtvándorlás vagy a kéreg szerveződésének zavara eltérő fejlődési rendellenességeket okozhat. Lissencephaliában a kéreg rétegződése és a felszín barázdáltsága kóros; heterotopiában idegsejtek maradnak rendellenes*

helyzetben. Ezekhez epilepszia és változó súlyosságú fejlődési eltérés társulhat.

7.8.6 A kisagy fejlődése

A kisagy a rostralis utóagy dorsalis területéből fejlődik. Sejtjeinek létrejöttében két fő elődsejtterület vesz részt: a IV. agykamra melletti ventricularis zóna és a **rhombicus ajak**.

A ventricularis zónából többek között a Purkinje-sejtek és más gátló neuronok keletkeznek. A rhombicus ajak a kisagyi szemcsesejtek és további serkentő neuronok fontos forrása. A szemcsesejtek előalakjai előbb a kisagy felszínén átmeneti külső szemcsés réteget hoznak létre, majd további osztódások után befelé vándorolnak.

A kisagy növekedése, felszíni tagolódása és kapcsolatrendszerének érése a késői magzati és a születés utáni időszakban is intenzív. A koraszülött kisagya ezért még jelentős fejlődési átalakuláson megy keresztül; károsodása a mozgásszabályozáson túl más idegrendszeri működéseket is érinthet.

7.8.7 A perifériás és a vegetatív idegrendszer fejlődése

A velőléc sejtjei leválnak eredeti helyükről, és meghatározott útvonalakon vándorolnak. Származékaik közé tartoznak a gerincvelői érződúcok neuronjai, a vegetatív dúcok számos neuronja, a bélidegrendszer sejtjei, valamint a perifériás idegek Schwann-sejtjei és a dúcok szatellitasejtjei.

A perifériás ideg azonban többféle eredetű elemet tartalmaz. Motoros axonjai például a velőcsőből származó központi neuronok nyúlványai, miközben gliasejtjei túlnyomórészt velőléc-eredetűek. A Schwann-sejt előalakok egy része átmenetileg további perifériás sejtvonalak létrehozására is képes.

A fej érződúcainak kialakulásában a velőléc mellett **neurogén placodok** is részt vesznek. Ezért a teljes perifériás idegrendszer nem vezethető vissza kizárólag a velőlécre. A placodok érzékszervi kapcsolatait a következő alfejezet részletezi.

A sympathicus és parasympathicus rendszerek preganglionaris neuronjai a központi idegrendszerben fejlődnek, postganglionaris neuronjaik perifériás dúcokban helyezkednek el. A bélidegrendszer benépesítésében főként vagalis, kisebb részben sacralis velőléc-eredetű sejtek vesznek részt. A folyamat zavarához kapcsolódó Hirschsprung-betegséget az emésztőszervek fejlődésénél ismertettük.

7.8.8 Az agyburkok, a liquor és a védőgátak kialakulása

A fejlődő központi idegrendszert körülvevő mesenchymából alakulnak ki az agy- és gerincvelőburkok. A korai burki állományból elkülönül a dura mater, az arachnoidea és a pia mater; az utóbbi kettő között létrejön a subarachnoidealis tér.

A burkok eredete területenként eltérő: kialakulásukban **velőléc-eredetű és mesodermalis sejtek egyaránt részt vesznek**. Nem pontos tehát az egész idegrendszerre egységesen alkalmazni azt az egyszerűsítést, hogy a kemény burok mesodermalis, a lágy burkok pedig kizárólag velőléc-eredetűek.

A plexus choroideusokban a módosult neuroepithelialis eredetű hám érben gazdag kötőszövetes állománnyal kapcsolódik össze. A termelődő liquor az összeköttetésben álló agykamrákon keresztül a IV. agykamra nyílásaihoz, majd a subarachnoidealis térbe jut. Elvezetésében több, az életkorral változó jelentőségű út vesz részt.

A **vér–agy gát** alapját az agyi kapillárisok szorosan kapcsolódó endothelsejtjei képezik; működésüket pericyták, astrocyták és más környező sejtek támogatják. A vér–liquor gát a plexus choroideus hámjához kapcsolódik. A fejlődő idegrendszerben már jelen vannak gátrendszerek, de összetételük és transzportműködésük eltér a felnőttkori állapottól.

7.8.9 Az idegi kapcsolatok érése és a myelinisatio

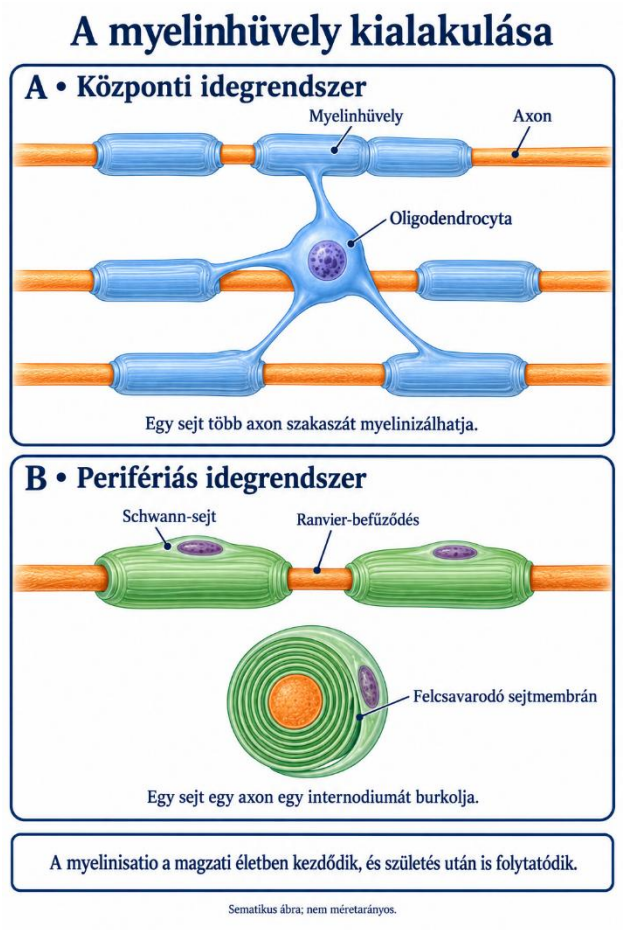
Az axonok növekedési kúpjai helyi vonzó és taszító jelzésekre reagálva jutnak el célterületükhöz. A kialakuló kapcsolatok közül egyesek megerősödnek, mások megszűnnek. A célsejtekből származó túlélési jelzések, a programozott sejthalál és a szinaptikus kapcsolatok szelektív átrendeződése egyaránt része a normális fejlődésnek.

A myelinhüvelyt a központi idegrendszerben oligodendrocyták, a periférián Schwann-sejtek hozzák létre. Egy oligodendrocyta több axon szakaszát is myelinizálhatja, míg egy myelinizáló Schwann-sejt egyetlen axon egy internodiumát burkolja.

A **myelinisatio már a magzati életben megkezdődik**, de pályánként eltérő ütemben, a születés után hosszú ideig

folytatódik. A szinaptikus érés és a hálózatok átrendeződése szintén elhúzódó folyamat. Ezért a születéskor jelen lévő anatómiai képletek nem tekinthetők teljesen érett működésű rendszernek.

A koraszülöttséghez társuló idegrendszeri sérülékenység részben az érhálózat és a szabályozás éretlenségével, részben az éppen fejlődő sejtek érzékenységével függ össze. A germinalis mátrix vérzése és a fehérállomány károsodása fejlődő szövetben létrejövő sérülés; nem azonos a korai organogenezis során kialakuló fejlődési rendellenességekkel.



7.39. ábra: A myelinhüvely kialakulása. ***A:*** *A központi idegrendszerben egy oligodendrocyta több axon különálló szakaszát is myelinizálhatja.* ***B:*** *A perifériás idegrendszerben egy myelinizáló Schwann-sejt egyetlen axon egy internodiumát burkolja. A myelinhüvelyt többszörösen felcsavarodó sejtmembrán alkotja; a szomszédos internodiumok között Ranvier-befűződések találhatók. A myelinisatio már a magzati életben megkezdődik, majd pályánként eltérő ütemben, születés után is folytatódik. Sematikus, nem méretarányos ábra.*

7.8.10 Fejlődési rendellenességek és perinatális vonatkozások

Velőcsőzáródási rendellenességek. A cranialis neurulatio súlyos zavarához anencephalia, a gerincvelői régió nyitott eltéréseihez például myelomeningocele társulhat. Utóbbiban idegszövet is érintett, ezért mozgászavar, érzészavar, valamint hólyag- és bélműködési károsodás jelentkezhet. Gyakran Chiari II-malformatio és hydrocephalus is társul hozzá.

Az izolált csigolyaív-záródási hiány, a spina bifida occulta nem azonos a nyitott gerincvelői dysraphismussal. Encephalocelében a koponya csonthiányán keresztül burkok és esetenként agyszövet türemkedik elő.

Holoprosencephalia. Az előagy középvonali elkülönülésének zavara, amely különböző súlyosságú agyi és gyakran arcközépi eltérésekkel jár. Kialakulásában kromoszómaeltérések, génváltozatok és környezeti tényezők is szerepet játszhatnak. Nem velőcsőzáródási rendellenesség.

A corpus callosum fejlődési eltérései. Részleges vagy teljes hiánya lehet izolált lelet, de más agyi vagy genetikai eltérésekhez is társulhat. A várható fejlődési kimenetel megítéléséhez a teljes klinikai és képalkotó összkép szükséges.

Hydrocephalus és ventriculomegalia. A hydrocephalus a liquorforgalom zavarához kapcsolódó kóros folyadékfelszaporodás, amelyet például az aqueductus szűkülete is okozhat. A ventriculomegalia képalkotó leírás: a kamrák tágulatát jelenti, és önmagában nem határozza meg sem az okot, sem a prognózist.

A perinatalis gondozásban fontos a fogamzás előtti felkészítés, a szűrővizsgálatokon való részvétel támogatása és az eltérő leletek szakszerű továbbítása. A napi **400 μg folsav** perikoncepcionális bevitele csökkenti a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatát, de nem előzi meg valamennyi esetüket. Fokozott kockázat mellett az adagolást orvos határozza meg. A megelőzésnek már a fogamzás előtt jelentősége van, mert a velőcső záródása a várandósság korai időszakában történik.

A magzati idegrendszer szerkezeti vizsgálatának alapja az ultrahang; indokolt esetben célzott neurosonographia és magzati MR egészítheti ki. **A negatív NIPT nem zárja ki az idegrendszer szerkezeti rendellenességeit.** Nyitott velőcsődefektusban az AFP emelkedhet, de önmagában sem az emelkedett, sem a normális érték nem helyettesíti a képalkotó vizsgálatot.

Születés után a fejkörfogat, az izomtónus, a spontán mozgások, a táplálási képesség és az újszülöttkori reflexek megfigyelése adhat fontos jelzéseket. Görcsjelenség, kifejezett mozgásaszimmetria, súlyos tónuseltérés vagy nyitott középvonali elváltozás haladéktalan orvosi értékelést igényel.

7.9 Az érzékszervek fejlődése

Az érzékszervek a környezet ingereit idegi jelzésekké alakító, specializált képletek. Kialakulásukhoz az érzékelő sejtek, a hozzájuk kapcsolódó idegi elemek, valamint a működésüket biztosító támasztó-, védő- és ingervezető struktúrák összehangolt fejlődése szükséges. Anatómiai megjelenésük nem jelenti egyúttal működésük teljes érettségét: az érzékelés és a központi feldolgozás a születés után is tovább fejlődik.

Az érzékszervek többféle telepből származnak. A szem kialakulásában a köztiagy neuroectodermája, a felszíni ectoderma és a környező mesenchyma egyaránt részt vesz. A belső fül és a szaglóhám fejlődésében kiemelt szerepük van a **placodoknak**, a fej felszíni ectodermájának körülírt megvastagodásainak. Az ízlelőbimbók receptorai helyi hámsejtekből differenciálódnak.

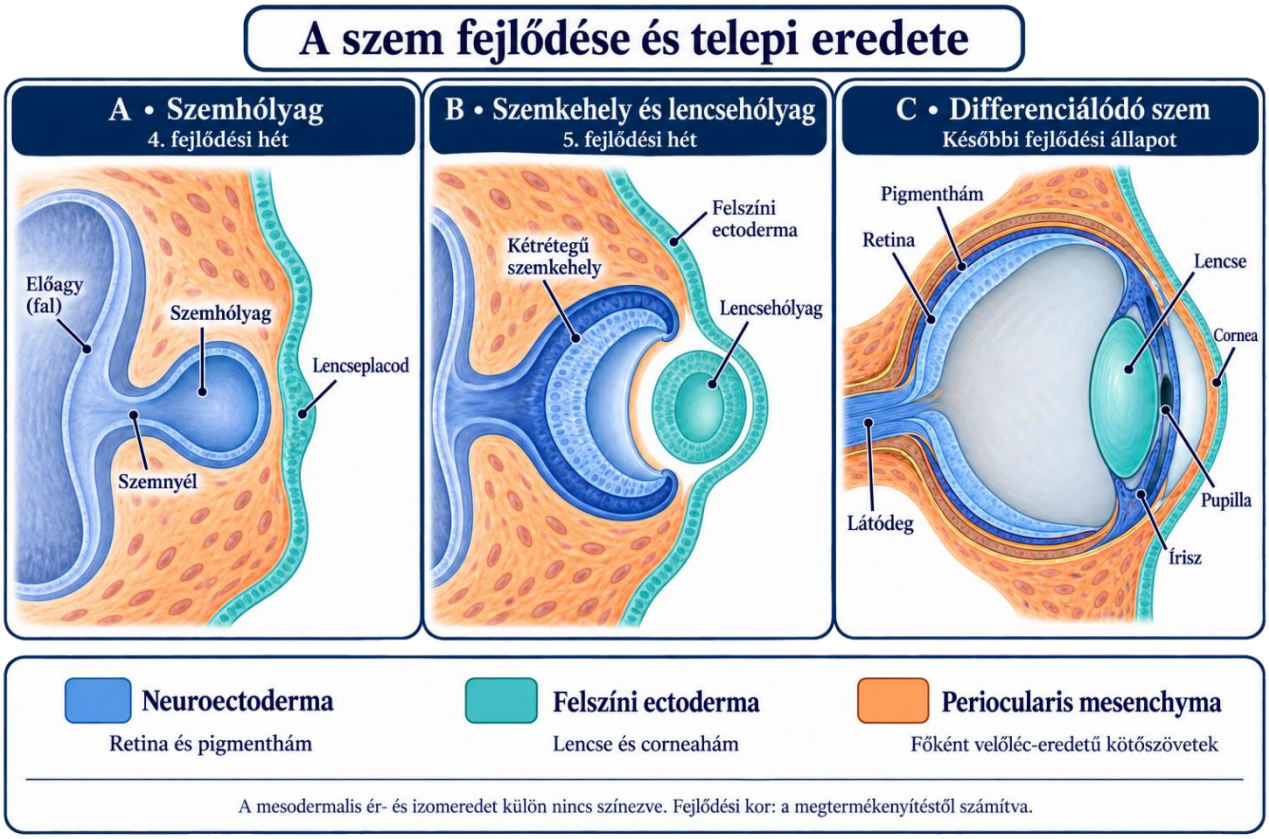
Az alábbi időpontok — külön jelzés hiányában — a **megtermékenyítéstől számított fejlődési kort** jelölik. A szülészeti várandóssági kor megközelítőleg két héttel több.

7.9.1 A szem telepe és a szemkehely kialakulása

A szem fejlődésének korai jelei a 4. fejlődési hét elején jelennek meg. Az előagy leendő köztiagyi területének két oldalán **szemhólyagok — vesiculae opticae** türemkednek elő. Ezeket a szemnyél kapcsolja az agyhoz.

A szemhólyag a felszíni ectoderma közelébe kerül, és a szövetek kölcsönös jelzéseinek hatására kialakul a **lencseplacod**. A placod besüllyed, lencsegödröt, majd a felszíntől elkülönülő lencsehólyagot hoz létre. Ezzel párhuzamosan a szemhólyag fala betüremkedik, és kialakul a kétrétegű **szemkehely — calix opticus**. A folyamatot több gén és jelátviteli rendszer összehangolt működése szabályozza; ezek között a PAX6 kiemelt jelentőségű.

A szemkehely és a szemnyél ventralis felszínén átmeneti **embrionális szemrés — fissura optica** található. Ezen keresztül erek jutnak a szem belsejébe. A rés rendszerint a 7. fejlődési hét folyamán záródik.



*7.40. ábra: A szem fejlődése és telepi eredete. **A:** Az előagy neuroectodermájából előtüremkedő szemhólyag a felszíni ectodermával kölcsönhatásban vesz részt a lencseplacod kialakulásában. **B:** A szemhólyag betüremkedésével kétrétegű szemkehely, a lencseplacodból elkülönülő lencsehólyag képződik. **C:** A szemkehelyből a retina és a pigmenthám, a felszíni ectodermából többek között a lencse és a corneahám fejlődik. A környező mesenchyma a kötőszövetes képletek kialakításához járul hozzá. A színek az eredetet jelölik; az ábra sematikus.*

A szem különböző részei eltérő telepi eredetűek:

TELEP	FONTOSABB SZÁRMAZÉKOK
A szemkehely neuroectodermája	Retina, retinalis pigmenthám, a sugártest és az iris hámrétegei, az iris pupillamozgató izmai
Felszíni ectoderma	Szemlencse, corneahám, a conjunctiva és a szemhéjak hámjának jelentős része
Főként velőléc-eredetű periocularis mesenchyma	Corneastroma és -endothelium, sclera és uvealis kötőszövet jelentős része, sugárizom
Mesoderma	Érendothelium és a külső szemizmok izomállománya

A szemnyél területén a retina ganglionsejtjeinek axonjai haladnak az agy felé; ezek hozzák létre a látóideg rostjait.

7.9.2 A retina, a szemlencse és a szem burkainak differenciálódása

Retina és látóideg. A szemkehely vékony külső rétegéből a retinalis pigmenthám, vastagabb belső rétegéből az idegi retina fejlődik. Utóbbiban differenciálódnak a fotoreceptorok, a kapcsoló neuronok, a ganglionsejtek és a Müller-féle gliasejtek.

A ganglionsejtek axonjai a szemnyélen át a központi idegrendszerhez kapcsolódnak. A nervus opticus fejlődési és szövettani szempontból központi idegrendszeri pálya: myelinhüvelyeit oligodendrocyták képezik. A retina idegi és pigmentált rétege közötti kapcsolat sajátosságai fejlődéstani alapot adnak a retinaleválás megértéséhez.

A fovea specializálódása és a fotoreceptorok finom szerkezeti érése a születés után is folytatódik. Az újszülött látása ezért működőképes, de látásélessége és a részletek feldolgozása még nem felnőttszintű.

Szemlencse. A lencsehólyag hátsó falának sejtjei megnyúlnak, és elsődleges lencserostokat képeznek, amelyek kitöltik a hólyag üregét. Az elülső felszínen lencsehám marad. A későbbi növekedés során az egyenlítő közelében lévő hámsejtekből újabb, másodlagos lencserostok keletkeznek. A rostok rendezett szerkezete és sejtszervecskéik elvesztése hozzájárul a lencse átlátszóságához.

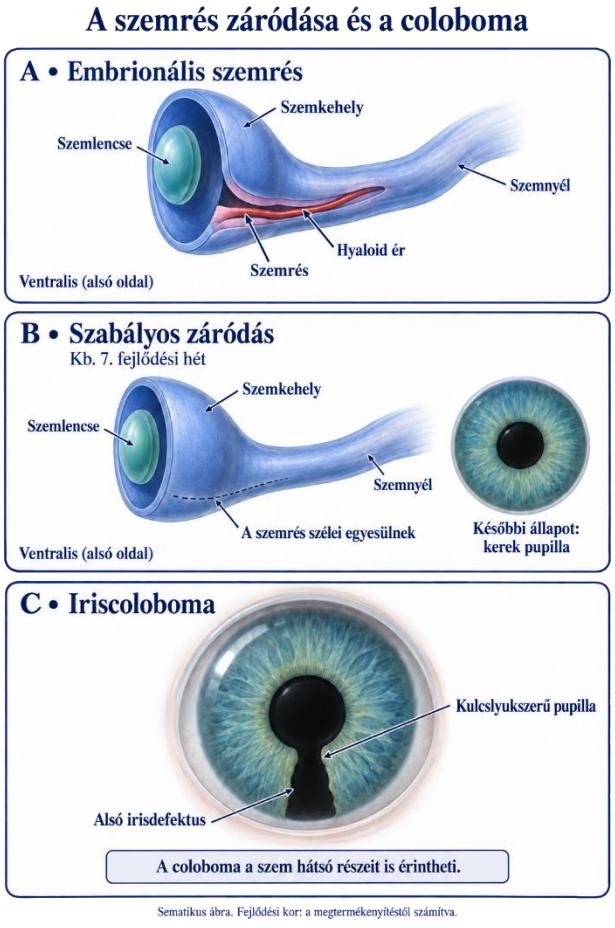
A fejlődő lencsét átmeneti érhálózat táplálja, amely normálisan visszafejlődik. Az érett lencse érmentes. A hyaloid érhálózat fennmaradása kóros következményekkel járhat.

Cornea, iris és sugártest. A cornea hámja felszíni ectodermalis, stromája és endotheliuma főként velőléc-eredetű. A corneaendothelium elnevezése ellenére nem érendothelium.

A szemkehely elülső pereméből fejlődnek az iris és a sugártest hámrétegei. Az iris pupillaszűkítő és pupillatágító izmai szokatlan módon **neuroectodermalis eredetűek**. A sugárizom ezzel szemben a környező, főként velőléc-eredetű mesenchymából alakul ki.

7.9.3 A szem járulékos szervei és fontosabb fejlődési eltérései

A szemhéjak a szem előtti ectodermalis–mesenchymalis redőkből fejlődnek. Átmenetileg összetapadnak, majd a magzati élet későbbi szakaszában ismét szétválnak. A könnymirigy a conjunctivalis hám bimbóiból, a könnyelvezető rendszer hámja pedig a lateralis orrnyúlvány és a maxillaris nyúlvány közötti ectodermalis sejtkötegből szerveződik. A könnyelvezető járat átjárhatóságának zavara újszülöttkorban könnyezést és váladékozást okozhat.



7.41. ábra: A szemrés záródása és a coloboma. ***A:*** *A szemkehely és a szemnyél ventralis felszínén húzódó embrionális szemrésen keresztül a hyaloid erek a fejlődő szem belsejébe jutnak.* ***B:*** *A rés szélei rendszerint a 7. fejlődési hét folyamán egyesülnek; a kerek pupillát bemutató részlet későbbi állapotot szemléltet.* ***C:*** *A záródás zavarához társuló iriscoloboma jellegzetesen alsó szektorhiányt és kulcslyukszerű pupillát eredményezhet. A coloboma a szem hátsó képleteit is érintheti. Sematikus ábra; a fejlődési kor a megtermékenyítéstől számítandó.*

Coloboma. A klasszikus coloboma az embrionális szemrés záródásának zavarához kapcsolódik. Érintheti az irist, a re-

tinát, a chorioideát vagy a látóidegfőt; az iris eltérése gyakran alsó helyzetű, kulcslyukszerű pupillát eredményez. A látásra gyakorolt hatás az érintett képletektől függ.

Congenitalis cataracta. A veleszületett lencsehomály lehet genetikai, fertőzéses vagy anyagcsere-eredetű, de oka nem mindig tisztázható. A látótengelyt jelentősen akadályozó homály a látás fejlődését is károsíthatja. A hiányzó vagy aszimmetrikus vörös visszfény, illetve a fehér pupillareflex — leukocoria — sürgős szemészeti vizsgálatot indokol; a leukocoria hátterében nem csak cataracta állhat.

Retinopathia prematurorum. A koraszülöttek retinopathiája az éretlen retina érfejlődésének zavara. Kialakulásában a koraszülöttség, az oxigénellátás változásai és további perinatalis tényezők játszanak szerepet. Nem egyszerűen „oxigénmérgezés", és nem azonos a korai szemtelep kialakulási hibáival. A veszélyeztetett újszülöttek időzített szemészeti szűrést igényelnek.

7.9.4 A belső fül fejlődése

A belső fül telepe a 4. fejlődési héten az utóagy két oldalán megjelenő **fülplacod — placoda otica**. A felszíni ectoderma e megvastagodása betüremkedik, fülgödröt, majd a felszíntől lefűződő **fülhólyagot — vesicula otica, otocysta** hoz létre.

A fülhólyagból fejlődik a hártyás labyrinthus hámrendszere. Dorsalis részéhez kapcsolódik az utriculus, a félkörös ívjáratok és az endolymphaticus vezeték–tömlő rendszer kialakulása; ventralis részéből a sacculus és a megnyúló, felcsavarodó ductus cochlearis szerveződik.

A félkörös ívjáratok lemezszerű kitüremkedésekből keletkeznek: középső részeik eltűnésével a perifériás járatok maradnak fenn. A cochlearis vezeték növekedésével létrejön a csiga jellegzetes felcsavarodása. A környező mesenchyma porcos tokot, majd csontos labyrinthust képez; a benne kialakuló terekből szerveződnek a perilymphaticus üregek.

A hártyás labyrinthus meghatározott hámterületein receptor- és támasztósejtek differenciálódnak:

- a ductus cochlearisban a **Corti-szerv**;
- az utriculusban és a sacculusban a **maculák**;
- a félkörös ívjáratok ampulláiban a **cristae ampullares**.

A szőrsejtek specializált hámsejtek, nem primer érzőneuronok. A hozzájuk kapcsolódó érzőneuronok előalakjai az



Sematikus fejlődési kapcsolatok. A csontos labyrinthus a környező mesenchymából fejlődik.
A középfülhám eredetének regionális összetettségét a szöveg részletezi.

7.42. ábra: A belső, közép- és külső fül fejlődése. ***A:*** *A felszíni ectoderma fülplacodjából fülgödör, majd fülhólyag képződik; ebből szerveződik a hártyás labyrinthus.* ***B:*** *Az első garattasak tubotympanicus telepe a fülkürt és a dobüreg kialakulásához járul hozzá, a hallócsontocskák garatívi mesenchymából fejlődnek.* ***C:*** *A külső hallójárat az első garatbarázda régiójához, a fülkagyló az első két garatívhez kapcsolódik. A dobhártyában ectodermalis, mesenchymalis és endodermalis eredetű réteg találkozik. Sematikus fejlődési összefoglalás.*

oticus telep neurogén területéről válnak le, és részt vesznek a cochlearis és vestibularis dúcok kialakításában.

7.9.5 A középfül és a külső fül fejlődése

Középfül. A dobüreg és a fülkürt kialakulásának alapvető telepe az első garattasak tubotympanicus kitüremkedése. Ennek proximalis, keskenyebb része a tuba auditiva, distalis része a dobüreg kialakulásához járul hozzá.

A középfül hámját a klasszikus leírás endodermalis eredetűnek tekinti. Emlősmodellekben azonban a dobüreg egyes területein velőléc-eredetű sejtek hámképzését is igazolták; ezért a teljes középfülhám kizárólagos endodermalis eredete túlzott egyszerűsítés. Az állatkísérletes eredményeket a humán fejlődésre körültekintően kell alkalmazni.

A hallócsontocskák a garatívek mesenchymájából fejlődnek. A kalapács és az üllő főként az első, a kengyel jelentős része a második garatívhez kapcsolódik; a kengyeltalp és az oticus tok fejlődési viszonya összetettebb. A musculus tensor tympani első garatívi eredetű és a nervus trigeminus mandibularis ágának beidegzését kapja, míg a musculus stapedius második garatívi eredetű, beidegzését a nervus facialis adja.

Külső fül. A külső hallójárat az első garatbarázda régiójának ectodermalis betüremkedéséből fejlődik. Hámja átmenetileg tömör sejttömeget alkot, majd megnyílik. A dobhártya külső ectodermalis és belső endodermalis hámrétege között mesenchymalis eredetű kötőszövetes réteg található.

A fülkagyló az első és második garatív határvidékének mesenchymalis kiemelkedéseiből formálódik. A klasszikus leírás hat fülkagylódombot különít el, de ezeknek a végleges részletekhez rendelése nem minden ponton egyértelmű. A fej és az állkapocs növekedésével a kezdetben alacsonyabban fekvő fülkagyló relatíve magasabb helyzetbe kerül.

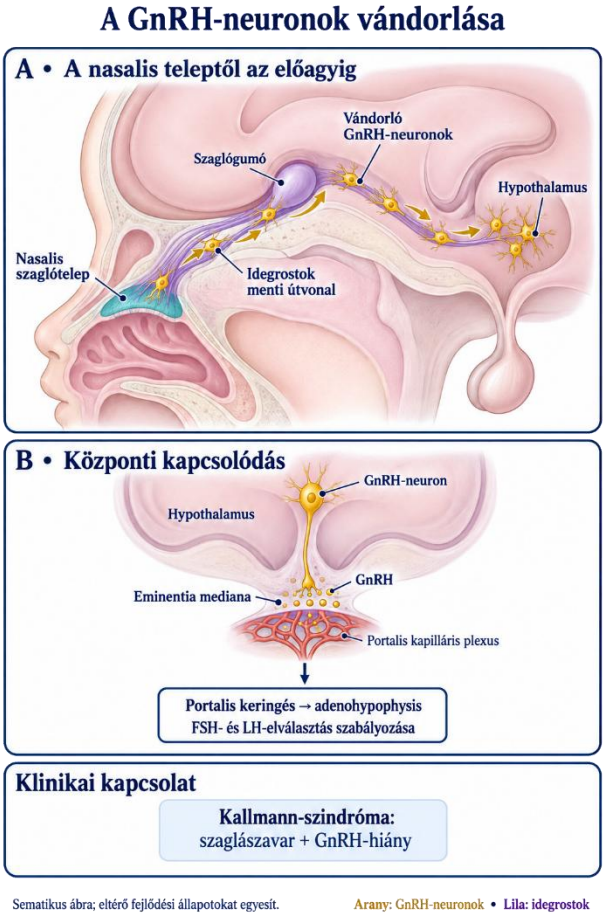
Klinikai vonatkozás. A külső hallójárat atresiája és a hallócsontlánc eltérései vezetéses, a belső fül vagy az idegi elemek károsodásai sensorineuralis halláscsökkenést okozhatnak. A fülkagyló szabályos megjelenése nem bizonyítja a hallás épségét.

7.9.6 A szaglószerv fejlődése

A frontonasalis régió felszíni ectodermájában a 4–5. fejlődési héten orrplacodok jelennek meg. Betüremkedésük orrgödrök kialakulásához vezet; mélyebb hámterületeiken differenciálódik a szaglóhám.

A szaglóhám **bipoláris receptorsejtjei valódi neuronok**. Axonjaik a fejlődő telencephalon szaglógumójához kapcsolódnak. Mellettük támasztósejtek és a hám megújulását biztosító basalis elődsejtek alakulnak ki. A szaglóhámi receptorok képződése a születés után is folytatódhat.

A nasalis telep fejlődése az endokrin rendszerrel is összekapcsolódik: a GnRH-neuronok jelentős része az orrplacodhoz kapcsolódó területen keletkezik, majd az előagy felé vándorol, és eléri hypothalamicus célterületét.



*7.43. ábra: A szaglótelep és a GnRH-neuronok vándorlása. **A:** A nasalis telephez kapcsolódó területen keletkező GnRH-neuronok idegrostok mentén jutnak az előagyba, majd a preopticus–hypothalamicus régió felé vándorolnak. **B:** Később axonjaik az eminentia mediana területén GnRH-t juttatnak a hypophysis portalis keringésébe, szabályozva az adenohypophysis gonadotropin-elválasztását. A szaglórendszer és a GnRH-neuronok fejlődési zavara Kallmann-szindrómában szaglászavarral és hypogonadotrop hypogonadismussal társulhat. Az ábra eltérő fejlődési állapotokat egyesítő séma.*

***Klinikai vonatkozás:** a szaglórendszer és a GnRH-neuronok fejlődési zavara Kallmann-szindrómához vezethet, amelyben csökkent vagy hiányzó szaglás hypogonadotrop hypogonadismussal társul. A GnRH-hiány más formáiban a szaglás megtartott lehet.*

7.9.7 Az ízérző rendszer fejlődése

Az ízlelőbimbók a száj- és garatüreg meghatározott hámterületein, elsősorban a nyelv ízlelőszemölcseiben fejlődnek. Receptorsejtjeik **helyi hámelőalakokból származnak**, nem az odanövő idegrostokból vagy a velőlécből. A hám eredete az adott terület fejlődési történetének megfelelően ectodermalis vagy endodermalis lehet.

Az ízlelőszemölcsök korai mintázatának kialakulását helyi hám–mesenchyma jelzések irányítják. Az idegi kapcsolatnak az ízlelőbimbók további differenciálódásában, érésében és fennmaradásában van lényeges szerepe. A receptor- és támasztósejtek a későbbi életben is megújulnak.

Az ízérző információt főként a VII., IX. és X. agyideg szállítja. A nyelv elülső részének ízérzése elsősorban a nervus facialis chorda tympani ágához, hátsó részéé a nervus glossopharyngeushoz, az epiglottis környékéé a nervus vagushoz kapcsolódik. Ez elkülönül a nyelv általános tapintó-, fájdalom- és hőérzésének beidegzésétől.

A magzat a nyeléssel a magzatvíz oldott anyagaival is kapcsolatba kerül. A kémiai ingerekre adott válaszok megjelenése azonban nem jelenti a felnőttkori ízélmény vagy preferenciarendszer teljes kialakulását.

7.9.8 A bőr érzőképleteinek fejlődése

A bőr érző beidegzése a perifériás érzőneuronok axonjainak benövésével szerveződik. E neuronok sejttestjei a gerincvelői vagy agyidegi érződúcokban helyezkednek el; fejlődési eredetüket a 7.8.7 A perifériás és a vegetatív idegrendszer fejlődése című alfejezet ismerteti.

Az idegrostok a bőrben szabad idegvégződéseket, szőrtüszőkhöz kapcsolódó végződéseket és összetettebb mechanoreceptorokat alakítanak ki. A Meissner- és Pacini-testek létrejöttében az idegvégződés mellett gliális és kötőszövetes elemek rendeződése is szerepet játszik.

A **Merkel-sejtek** az epidermis specializált sejtjei, amelyek érző idegvégződésekkel kapcsolódnak össze. Emlősökben végzett sejtvonalkövetések epidermalis eredetüket támasztják alá, szemben a régebbi, velőléc-eredetet feltételező leírásokkal.

Az érzővégződések, a perifériás vezetés és a központi feldolgozás eltérő ütemben érnek. Egy korai ingerre adott mozgásos vagy vegetatív válasz önmagában nem azonos a tudatos érzékelmény bizonyítékával.

7.9.9 Az érzékszervek érése és perinatális vonatkozások

Az érzékelés fejlődésében három, egymással összefüggő szint különíthető el: a perifériás receptor kialakulása, az idegi kapcsolatok megszerveződése és a központi feldolgozás érése. Emiatt az anatómiai eltérések és a működési zavarok nem mindig járnak együtt, és egyetlen vizsgálat sem jellemzi az érzőrendszer valamennyi elemét.

Az újszülöttkori gondozásban kiemelt jelentőségű:

- **A szem megfigyelése és a vörös visszfény vizsgálatának biztosítása.** A leukocoria, a hiányzó vagy aszimmetrikus vörös visszfény, illetve a szem feltűnő alaki eltérése mielőbbi szakorvosi értékelést igényel.
- **Az újszülöttkori hallásszűrés és az utánkövetés.** A hangra adott megfigyelt reakció nem helyettesíti az objektív szűrést. A nem megfelelő szűrési eredmény további vizsgálatot indokol, de önmagában nem végleges diagnózis.
- **A koraszülöttek szemészeti ellenőrzésének követése.** A retinopathiaszűrés időzítését az érettség, a születési testtömeg és a klinikai állapot alapján meghatározott helyi protokoll szabja meg.
- **A szülői észrevételek komolyan vétele.** A később jelentkező látási vagy hallási aggodalmat korábbi negatív szűrés mellett is értékelni kell.

Nemzetközi hallásellátási cél az **1–3–6 elv**: hallásszűrés az első hónapban, szükség esetén diagnosztikus értékelés három hónapos korig és korai intervenció hat hónapos korig. A hazai ellátásban a hatályos szakmai eljárásrend követendő.

7.10 A fejezet összefoglalása

A vázrendszer mesenchymalis sejtsűrűsödésekből fejlődik: a koponyatető csontjai közvetlen, intramembranózus, a csöves csontok és a csigolyák porcos előalakot felváltó, endochondralis csontosodással alakulnak ki, a hossznövekedést a növekedési porc biztosítja. A csigolyák a sclerotomákból újraszelvényeződéssel jönnek létre. A koponya varratai és kutacsai teszik lehetővé a fej szülés alatti alkalmazkodását.

A vérképzés egymást átfedő hullámokban zajlik: a szikzacskóban indul, a tartós vérképzés őssejtjei az AGM-régióban keletkeznek, a magzati életben a máj, majd a csontvelő a fő helyszín. A szív két szívmező sejtjeiből épül fel; a szívcső a 22–23. napon kezd összehúzódni, majd hurokképződés, sövényképződés és a kiáramlási pálya elkülönülése révén válik négyüregűvé. A nagyerek a páros aortaívartériák és vénás rendszerek aszimmetrikus átépülésével alakulnak ki, a nyirokerek túlnyomórészt vénás eredetűek. Egyes súlyos szívhibák csak a ductus arteriosus záródásakor válnak nyilvánvalóvá.

A légutak az előbél ventralis kitüremkedéséből fejlődnek. A tüdő érése öt szakaszban zajlik, és az alveolusképződés a születés után is folytatódik. Az ősbél három szakaszából és azok kitüremkedéseiből alakul ki az emésztőcsatorna, a máj és a pancreas; a középbél átmenetileg a köldökzsinórba türemkedik, majd átrendeződve tér vissza. Az enteralis idegrendszer velőléc-eredetű.

Az endokrin szervek különböző csíralemezekből származnak: a hypophysis és a mellékvese kettős eredetű, a pajzsmirigy a garatfenék, a mellékpajzsmirigyek a III. és IV. garattasak endodermájából fejlődnek. A magzati mellékvese a placentával és a májjal együtt vesz részt az ösztrogénképzésben.

A végleges vese az ureterbimbó és a metanephrogen mesenchyma kölcsönös indukciójával alakul ki; a magzati vizelet a magzatvíz fő forrása, hiánya a tüdő fejlődését is veszélyezteti. A kezdetben bipotenciális gonád here- vagy petefészek-irányú fejlődése egyaránt aktívan szabályozott folyamat. A belső ivarutak és a külső nemi szervek sorsát az AMH, a tesztoszteron és a dihidrotesztoszteron jelenléte határozza meg.

A központi idegrendszer a velőcsőből, a perifériás idegrendszer nagy része a velőlécből fejlődik. Az agykéreg belülről kifelé épül fel, a myelinisatio és a kapcsolatok érése a születés után is sokáig tart. A szem a köztiagy neuroectodermájából, a felszíni ectodermából és velőléc-eredetű mesenchymából, a belső fül a fülplacodból alakul ki.

A szülésznő számára a fejezet legfontosabb tanulsága, hogy a szervek anatómiai kialakulása nem azonos működésük érettségével. Ez adja a prenatális leletek értelmezésének, az újszülött megfigyelésének és az újszülöttkori szűrések jelentőségének alapját.

7.10.1 Kulcsfogalmak

Intramembranózus / endochondralis csontosodás – Növekedési porc (epiphysisporc) – Achondroplasia – Sclerotoma / újraszelvényeződés – Varratok / kutacsok – Craniosynostosis – Vérszigetek / AGM-régió / haematopoietikus őssejt – HbF / HbA – Vasculogenesis / angiogenesis – Szívmezők / szívcső – Hurokképződés (cardiac looping) – Endocardialis párnák – Septum primum / septum secundum / foramen ovale – Kiáramlási pálya – ASD / VSD / AVSD / Fallot-tetralógia – Nagyér-transzpozíció – Aortaívartériák – Coarctatio aortae – Vitellin / umbilicalis / cardinalis vénák – Ductus venosus – Nyirokzsákok / cysticus hygroma – Laryngotrachealis diverticulum – Pseudoglandularis / canalicularis / saccularis / alveolaris szakasz – Oesophagusatresia / tracheooesophagealis fistula – Pulmonalis hypoplasia / congenitalis rekeszsérv – Előbél / középbél / utóbél – Fiziológiás köldöksérv – Malrotatio / volvulus – Omphalocele / gastroschisis – Meckel-diverticulum – Cloaca / anorectalis malformatiók – Enteralis idegrendszer / Hirschsprung-betegség – Rathke-tasak / neurohypophysis – Ductus thyroglossus – Garattasakok / mellékpajzsmirigy / thymus – 22q11.2-deléciós szindróma – Magzati zóna / DHEA-S – Congenitalis hypothyreosis – Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) – Pronephros / mesonephros / metanephros – Ureterbimbó / metanephrogen mesenchyma – Urachus – CAKUT – Oligohydramnion- (Potter-) szekvencia – Bipotenciális gonád / SRY / SOX9 – AMH / tesztoszteron / DHT – Wolff-cső / Müller-cső – Müller-cső-eredetű rendellenességek / MRKH-szindróma – Cryptorchismus / hypospadiasis – A nemi fejlődés eltérései (DSD) – Agyhólyagok / agykamrák – Alaplemez / szárnylemez – Radiális glia / microglia – Velőléc – Myelinisatio – Velőcső-záródási rendellenességek – Holoprosencephalia / lissencephalia – Szemhólyag / szemkehely / lencseplacod – Coloboma / congenitalis cataracta – Retinopathia prematurorum – Fülplacod / fülhólyag / Corti-szerv – Kallmann-szindróma – Újszülöttkori hallásszűrés

7.10.2 Ellenőrző kérdések

1. Miben különbözik az intramembranózus és az endochondralis csontosodás? Mi a növekedési porc szerepe, és mi okozza az achondroplasiát?
2. Hogyan alakulnak ki a csigolyák a sclerotomákból, és mit jelent az újraszelvényeződés? Miben különbözik a spina bifida occulta a myelomeningocelétől?
3. Mi a koponyavarratok és a kutacsok szülészeti jelentősége? Mi a craniosynostosis következménye?
4. Ismertesse a vérképzés helyszíneit időrendben! Mi az AGM-régió jelentősége, és miben különbözik a HbF a HbA-tól?
5. Mi a különbség a vasculogenesis és az angiogenesis között? Melyik három keringési terület kapcsolódik össze a korai embrióban?
6. Sorolja fel a szívcső szakaszait a beáramlástól a kiáramlásig! Mi a két szívmező szerepe, és mit eredményez a hurokképződés?
7. Ismertesse a pitvari sövény kialakulásának lépéseit! Miben különbözik a pitvari sövényhiány a nyitott foramen ovalétól?
8. Hogyan különül el a kiáramlási pálya, és mi ebben a velőlécsejtek szerepe? Sorolja fel a Fallot-tetralógia négy összetevőjét! Miért romolhat hirtelen egy szívhibás újszülött állapota a születés utáni napokban?
9. Mely végleges erek fejlődnek a III., a IV. és a VI. aortaívartériából? Mivel magyarázható a nervus laryngeus recurrens eltérő jobb és bal oldali lefutása?
10. Melyik három páros vénás rendszer szállít vért a korai szívbe, és mi fejlődik belőlük? Mi a magzati cysticus hygroma jelentősége?
11. Hogyan különül el a légúti telep az előbéltől? Sorolja fel a tüdő érésének öt szakaszát! Milyen jelek utalnak oesophagusatresiára?
12. Sorolja fel az ősbél három szakaszának fő származékait és artériás ellátását! Hogyan alakul ki a pancreas két telepből?
13. Mi a fiziológiás köldökséry, és hogyan rendeződik át a középbél? Miben különbözik az omphalocele a gastroschisistől? Mi jellemzi a Hirschsprung-betegséget?
14. Mit jelent a hypophysis kettős eredete? Honnan indul a pajzsmirigytelep, és milyen maradványai lehetnek? Miért kerülnek az alsó mellékpajzsmirigyek a felsők alá?
15. Miből fejlődik a mellékvese kérge és velője? Mi a magzati zóna szerepe? Mi okozza a congenitalis adrenalis hyperplasiát, és milyen újszülöttkori tünetek figyelmeztetnek rá?
16. Miben különbözik a három egymást követő vesetelep? Milyen kölcsönös indukció hozza létre a végleges vesét, és mi származik a két telepből? Mit jelent az oligohydramnion-szekvencia?
17. Hogyan differenciálódik a bipotenciális gonád herévé, illetve petefészekké? Mi az AMH, a tesztoszteron és a dihidrotesztoszteron szerepe? Mit mutat meg a teljes androgéninszenzitivitás?
18. Milyen Müller-cső-eredetű rendellenességeket ismer, és miben különbözik az uterus bicornis az uterus septustól? Mi a here leszállásának két szakasza?
19. Sorolja fel az agyhólyagokat és származékaikat! Mit jelent, hogy az agykéreg belülről kifelé épül fel? Soroljon fel velőléc-eredetű képleteket, és nevezze meg a microglia eredetét!
20. Mely telepekből fejlődik a szem, a belső fül és a középfül? Mi a coloboma? Milyen újszülöttkori szűrések szolgálják a látás és a hallás zavarainak korai felismerését?

Ábrajegyzék

1.1. ábra: A DNS és RNS molekulákban található bázisok kémiai szerkezete. 1
1.2. ábra: A dezoxiribonukleinsav (DNS) kémiai szerkezete. 2
1.3. ábra: A DNS kettős helikális szerkezete, és ennek első leírói (J. Watson és F. Crick). 2
1.4. ábra: A DNS kettős hélix szerkezetét kialakító hidrogén-kötések. 2
1.5. ábra: A DNS kompaktálódása. 3
1.6. ábra: A kétkromatidás metafázisos kromoszóma szerkezete. 3
1.7. ábra: A humán kariogram. 4
1.8. ábra: A mitokondriális DNS, és szerkezete. 4
1.9. ábra: A mitokondriális betegségek jellemzői, és a mtDNS öröklődése. 5
1.10. ábra: A replikációs buborék 6
1.11. ábra: A DNS replikációjának szemikonzervatív jellege. 6
1.12. ábra: A DNS replikáció első lépése prokariótákban: a helikáz kitekeri a DNS kettős szálat. 6
1.13. ábra: Az RNS primer szerepe a replikáció indításában. 7
1.14. ábra: A DNS polimeráz III. 5'-3' irányban haladva képes csak a szintézisre. 7
1.15. ábra: Az Okazaki-fragmentumok összekapcsolása. 7
1.16. ábra: Az INDEL-hurok kialakulásának mechanizmusa, és ennek javítása. 8
1.17. ábra: A centrális dogma értelmezése. 10
1.18. ábra: A transzkripció folyamata. 12
1.19. ábra: A naszcens RNS képződése. 12
1.20. ábra: Poszttranszkripciós modifikáció: intronok kivágása (splicing), sapka és polyA farok képzése. 12
1.21. ábra: A standard genetikai kódtáblázat. 13
1.22. ábra: Prokarióta és eukarióta riboszómaszerkezet, az alegységek felépítésének bemutatásával. 13
1.23. ábra: A riboszóma tRNS kötőhelyei: A (aminoacil), P (peptidil) és E (exit) kötőhelyek. 13
1.24. ábra: A képződő peptidlánc elongációjának folyamata. 14
1.25. ábra: A fehérjetranszláció iniciációja: a riboszoma-alegységek csatlakozásának koordinációja. 14
1.26. ábra: A fehérjehajtogatás és ellenőrzés folyamata. 15
2.1. ábra: A riboszóma ER-hez irányítása szignálpeptid és SRP segítségével. 20
2.2. ábra: A durvafelszínű endoplazmatikus retikulum (dER) 22
2.3. ábra: A Golgi apparátus szerepe a peptidek poszttranszlációs módosításában 24
2.4. ábra: Az exocitózisra kerülő peptidek TGN-ből kilépést követő útja. 25
2.5. ábra: A membránfehérjék elhelyezése a sejtmembránban. 26
2.6. ábra: A lizoszómális enzimek biztonságos tárolása, poszttranszlációs fejlődése. 27
2.7. ábra: A citoplazmatikus peptidek képződése, szignálpeptid hiányában szabad riboszómán. 28
3.1. ábra: A humán sejtciklus és ellenőrzési pontjai. 31
3.2. ábra: A mitózis folyamata, főbb lépései. 32
3.3. ábra: A meiózis folyamata, különös tekintettel az utódsejtek génállományára és a crossing over lehetőségére. 33
3.4. ábra: A redukciós osztódás (Meiózis I.) főbb szakaszai. 34
3.5. ábra: A meiózis I. profázisának szakaszai, történései. 34
3.6. ábra: A meiózis ekvációs szakaszának (meiózis II) mitózishoz hasonlatos folyamata. 36

3.7. ábra: A kromoszóma-rendellenességek rövid áttekintése. ... 37
3.8. ábra: A trisomia 21 (Down) látható következményei. ... 40
3.9. ábra: A trisomia 18 (Edwards) látható tünetei. ... 40
3.10. ábra: A trisomia 13 (Patau) következményei. ... 41
3.11. ábra: Az egyetlen manifesztálódó monoszomia, 45X genotípusú Turner szindróma következményei. ... 41
3.12. ábra: A 47XXY genotípusú Klinefelter szindróma következményei. ... 41
3.13. ábra: Robertsoni transzlokáció a 14-es és a 21-es kromoszóma között. ... 42
4.1. ábra: A szendvics-ELISA módszer folyamatának főbb lépései. ... 51
4.2. ábra: A Western Blot módszer lépései. ... 52
4.3. ábra: Az immunhisztokémiai vizsgálat vázlatos lépéssorozata. ... 53
4.4. ábra: A polimeráz láncreakció (PCR) működésének elve. ... 54
4.5. ábra: Kromoszóma-szekvencia azonosítása FISH módszerrel. ... 56
4.6. ábra: Az új generációs DNS szekvenálás alapelve. ... 58
4.7. ábra: A NIPT alapelve és az eredmény értelmezése. ... 59
4.8. ábra: A rekombináns DNS-technológia alapelve. ... 61
4.9. ábra: A CRISPR–Cas9 rendszer működése és a DNS-javítás lehetséges kimenetelei. ... 62
5.1. ábra: A női ciklus hormonális szabályozása fogantatás nélkül és fogantatás esetén. ... 68
5.2. ábra: A hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely hormonális szabályozása. ... 69
5.3. ábra: A follikuláris ösztrogénszintézis kétsejtes modellje. ... 70
5.4. ábra: Az ovarium hormontermelő sejtjei. ... 72
6.1. ábra: Oogenezis – a női ivarsejt kialakulása. ... 81
6.2. ábra: A folliculus fejlődése, ennek hormonális szabályozása. ... 82
6.3. ábra: A spermium szerkezete és keresztmetszeti struktúrája. ... 83
6.4. ábra: Spermatogenezis és a Sertoli-sejtek szerepe. ... 83
6.5. ábra: A megtermékenyítés és a polyspermia gátlása. ... 86
6.6. ábra: Termékeny időablak és asszisztált reprodukció. ... 87
6.7. ábra: Barázdálódás és blasztociszta-kialakulás. ... 88
6.8. ábra: A megtermékenyítéstől a beágyazódásig: a csíra fejlődése és vándorlása. ... 90
6.9. ábra: Az implantáció fázisai és mechanizmusa. ... 91
6.10. ábra: A kétlemezes (bilamináris) csírapajzs kialakulása a második héten. ... 93
6.11. ábra: Gastrulatio és az intraembryonális mesoderma kialakulása. ... 94
6.12. ábra: Neurulatio és a velőléc kialakulása a 3–4. héten. ... 96
6.13. ábra: Az ősszelvények kialakulása és differenciálódása. ... 98
6.14. ábra: A csigolyák újraszelvényeződése (resegmentatio). ... 99
6.15. ábra: Az embrió hosszirányú lefűződése a negyedik fejlődési héten. ... 100
6.16. ábra: Az embrió oldalirányú lefűződése és a köldökgyűrű kialakulása. ... 101
6.17. ábra: A placenta fejlődése és keringésének kialakulása. ... 103
6.18. ábra: Az érett placenta felépítése és a placentáris gát. ... 105
6.19. ábra: A placenta fő funkciói. ... 107
6.20. ábra: A decidua területei és átalakulása a várandósság során. ... 108
6.21. ábra: A chorion területi elkülönülése és az amniochorialis burok kialakulása. ... 110
6.22. ábra: A magzatvíz fő áramlási útjai a várandósság második felében. ... 111
6.23. ábra: A szekunder szikzacskó és a korai vérképzés. ... 113

6.24. ábra: Az urachus és a köldökzsinór szerkezete. 114
6.25. ábra: Az ikrek magzatburkainak három fő elrendeződése. 116
6.26. ábra: A prenatális fejlődés szakaszai. 118
6.27. ábra: A magzati keringés fő útvonalai és söntjei. 120
6.28. ábra: A magzati söntök és születés utáni átalakulásuk. 121
6.29. ábra: A surfactant szerepe a születés utáni légzésben. 122
6.30. ábra: Indukció, sejtsors és fejlődési potencia. 125
6.31. ábra: Sejt–sejt kommunikáció és morfogének a fejlődés szabályozásában. 127
6.32. ábra: Az apoptózis szerepe a fejlődésben. 129
6.33. ábra: A fejlődési rendellenességek kialakulásának fő mechanizmusai. 130
6.34. ábra: Fejlődési időszakok és teratogénérzékenység. 132
6.35. ábra: A fejlődési károsodást meghatározó tényezők. 137
7.1. ábra: A csontosodás két alapvető módja. 141
7.2. ábra: A növekedési porc szerkezete és szerepe a csont hossznövekedésében. 142
7.3. ábra: A koponya fejlődése: szöveti eredet, csontosodás és újszülöttkori viszonyok. 144
7.4. ábra: A vérképzés helyszínei és egymást átfedő fejlődési hullámai. 147
7.5. ábra: A haemoglobin összetételének változása a születés előtti és utáni fejlődés során. 148
7.6. ábra: Az érképződés, az érhálózat átépülése és az érfal érése. 150
7.7. ábra: A korai embryonalis keringés három összekapcsolódó érterülete. 151
7.8. ábra: A cardiogen mesoderma szívmezői és fő hozzájárulásaik. 152
7.9. ábra: A szívcső kialakulása és jobbra irányuló hurokképződése. 153
7.10. ábra: A pitvarfalak eltérő fejlődési eredete. 154
7.11. ábra: Az atrioventricularis csatorna elkülönülése és a kamraközti összeköttetés záródása. 155
7.12. ábra: Az atrioventricularis billentyű és tartókészülékének fejlődése. 156
7.13. ábra: A szív ingerületképző és ingerületvezető rendszere. 156
7.14. ábra: A szív fejlődésének fő lépései. 157
7.15. ábra: Az aortaívartériák átalakulása és magzati származékaik. 159
7.16. ábra: A vitellin és umbilicalis vénák átalakulása. 162
7.17. ábra: A cardinalis rendszer átalakulása és a venae cavae eredete. 163
7.18. ábra: A nyirokrendszer fejlődése. 167
7.19. ábra: A gége lumenének kialakulása. 168
7.20. ábra: A légúti telep lefűződése és a bronchusfa kialakulása. 169
7.21. ábra: A tüdő szöveti érésének fő szakaszai. 170
7.22. ábra: Az ősbél szakaszai és fő származékaik. 173
7.23. ábra: A hashártyaviszonyok kialakulása a gyomor környezetében. 174
7.24. ábra: A szekunder szájpad kialakulása. 174
7.25. ábra: A pancreas fejlődése. 176
7.26. ábra: A középbél térbeli átrendeződése. 177
7.27. ábra: Az omphalocele és a gastroschisis elkülönítése. 178
7.28. ábra: A hypophysis kettős eredete. 179
7.29. ábra: A pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigyek fejlődése. 181
7.30. ábra: A mellékvese magzati és születés utáni szerkezete. 182
7.31. ábra: A vesetelepek térbeli és időbeli sorrendje. 184

7.32. ábra: A végleges vese kettős telepi eredete. 185
7.33. ábra: Az ureterek és a húgyhólyag kapcsolatának kialakulása. 187
7.34. ábra: A gonádok és a belső ivarutak differenciálódása. 189
7.35. ábra: A külső nemi szervek közös telepei és származékai. 192
7.36. ábra: A Müller-csövek egyesülése és a fő méhfejlődési eltérések. 193
7.37. ábra: A gerincvelő és a gerincvelői ideg fejlődése. 195
7.38. ábra: Az agyhólyagok és üregrendszerük fejlődése. 196
7.39. ábra: A myelinhüvely kialakulása. 198
7.40. ábra: A szem fejlődése és telepi eredete. 199
7.41. ábra: A szemrés záródása és a coloboma. 200
7.42. ábra: A belső, közép- és külső fül fejlődése. 201
7.43. ábra: A szaglótelep és a GnRH-neuronok vándorlása. 202

Tárgymutató

1

17β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz (17β-HSD) · 70

2

21-hidroxiláz-hiány · 182

3

3'-UTR · 13

5

5′-sapka · 12, 14, 17

A,Á

A/P/E-hely · 15, 17
aberráns jobb arteria subclavia · 161
ACE-gátlók · 44, 133
achondroplasia · 39, 142, 204, 205
ACTH · 23, 180, 183
activin · 71, 80
adenin · 1, 2, 7, 11, 15
adenohypophysis · 70, 71, 73, 179, 180, 202
AFP (alfa-fetoprotein) · 50, 51, 52, 60, 66, 67, 112, 113, 123, 143, 198
AGM-régió · 146, 148, 204, 205
agy · 26, 27, 38, 39, 44, 45, 47, 60, 62, 80, 95, 112, 119, 131, 133, 134, 143, 166, 182, 191, 194, 196, 197, 199, 200, 202, 204
agyburkok · 143, 197
agyhólyagok · 194, 195, 204, 205, 209
agykamrák · 96, 194, 195, 196, 197, 204
agykéreg · 195, 196, 204, 205
ajak- és szájpadhasadék · 41, 46, 136, 175
akroszóma · 83, 84, 85, 138
akroszóma-reakció · 85, 138
alaplemez · 83, 195, 204
alkohol · 44, 47, 48, 49, 107, 134, 136, 139
allantois · 101, 103, 113, 114, 115, 138, 187, 189
allél · 38, 39, 46, 47, 65
alveolus · 71, 122, 171
Alzheimer-betegség · 40
amenorrhoea · 69, 70, 79, 80
  funkcionális hypothalamicus · 70, 79, 80
AMH (anti-Müller-hormon) · 71, 73, 79, 80, 128, 190, 191, 193, 204, 205
aminosav · 11, 13, 15, 20, 25, 28, 38, 106, 135
amniocentézis · 1, 4, 56, 57, 59, 60, 65, 66, 67
amnion · 92, 100, 102, 103, 104, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117
amnionicitás · 116, 117, 138
amnionüreg · 92, 95, 96, 100, 102, 109, 110, 111, 112, 116, 118, 138, 186
amplifikáció · 54, 55, 56, 58, 66
amplikon · 55, 67
anafázis · 33, 35, 36, 48
anamnézis · 9, 17, 65, 68, 79, 80, 86, 134
anastomosis · 160, 161, 162, 163, 165
androgének · 70, 79, 188, 190, 191, 193
androgéninszenzitivitás · 193, 205
anencephalia · 46, 51, 97, 198
aneuploidia · 9, 37, 39, 41, 48, 56, 57, 66, 87, 131
Angelman-szindróma · 47, 48, 49, 57
angiogenesis · 149, 204, 205
annealing · 54, 67
annulus fibrosus · 98, 140, 143
anorectalis rendellenességek · 177, 187, 204
antenatalis kortikoszteroid · 123
anticipáció · 38, 48
anti-D · 50, 51, 66
antigén · 7, 50, 51, 66
antikodon · 13, 14, 15, 17
antiparallelitás · 2, 7, 17
antitest · 50, 51, 52, 66, 84
anyai életkor · 36, 37, 48, 60, 66, 81, 82, 116, 131, 138, 139
anyai–magzati határfelület · 47, 64, 108, 109, 111, 149, 184
aorta · 41, 119, 120, 146, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 164, 171, 204
aortaív · 158, 159, 161
aortaívartériák · 151, 152, 158, 159, 161, 169, 204, 205, 208
aortazsák · 151, 153, 158
Apert-szindróma · 145
Apgar-pontszám · 123
apoptózis · 7, 28, 29, 44, 58, 74, 81, 127, 128, 135, 138, 140, 187, 197, 208
aromatáz · 70, 71, 80
arteria carotis · 158
arteria mesenterica inferior · 160, 174, 186
arteria mesenterica superior · 160, 174, 175, 176
arteria subclavia · 120, 158, 159, 161
astrocyta · 194, 197
asszisztált reprodukció · 86, 89, 116, 207
atresia · 171, 175, 178, 202
atrézia · 73, 80
atrioventricularis csatorna · 153, 154, 208
atrioventricularis septumdefektus (AVSD) · 157, 204
autofágia · 27, 29
autoszóma · 4, 40
AV-csomó · 156, 157
axon · 25, 180, 195, 197, 198, 200, 202, 203
azygos-rendszer · 161, 164

B

barázdálódás · 81, 88, 89, 90, 118, 138, 207
bazális testhőmérséklet · 71, 74, 80
bázispár · 1, 2, 4, 55
BCL-2 · 127
Beckwith–Wiedemann-szindróma · 47, 48
bélcső · 99, 100, 101, 102, 113, 138, 160, 161, 174
belső fül · 45, 199, 201, 202, 204, 205
BER (báziskivágásos javítás) · 7, 17
béta-talasszémia · 12, 65
biliaris atresia · 175
billentyű · 120, 146, 152, 154, 155, 156, 157, 165, 188, 208
biokémiai várandósságvesztés · 79, 80, 89
biomarker · 8, 16, 17, 22, 25, 52, 60, 66
BiP/GRP78 · 16, 21, 22, 29
bivalens · 35, 36, 48
blasztociszta · 26, 74, 75, 81, 87, 88, 89, 90, 91, 118, 125, 138, 139, 207
blasztoméra · 88, 125
blokkolás (blocking) · 50, 52, 58, 67
BMP · 124, 126, 128, 169, 180, 194
borda · 95, 98, 140, 143
Bowman-tok · 185, 186
bőr · 8, 97, 112, 143, 178, 203
BRCA1, BRCA2 · 9, 17, 65
bronchopulmonalis sequestratio · 171
bronchusfa · 168, 169, 170, 171, 208
bulbus cordis · 153
burokrepedés · 111, 112
bursa omentalis · 174, 175

C

Ca^{2+}-jel · 16, 25, 26, 85, 138
CAKUT · 188, 204
calnexin · 21, 29
calreticulin · 21, 29
canalis neurentericus · 95
cardiac looping (hurokképződés) · 152, 153, 204, 205
cardialis kocsonya · 152, 154
cardinalis vénák · 151, 161, 162, 163, 164, 165, 204
Carnegie-stádiumok · 99, 119, 138
Carter-hatás · 46, 48, 136, 138
cataracta · 134, 201, 204
CatSper · 85
cauda equina · 195
CDG-szindróma · 24, 29
cDNS · 54, 55, 67
CDX2 · 89
centrális dogma · 1, 10, 11, 17, 18, 206
centromer · 3, 4, 17, 31, 33, 36, 42, 56
cervicalis nyálka · 68, 71, 75, 79, 80
cervix · 75, 92, 109, 111, 191, 192
chaperon · 17, 21, 28, 29
Charcot–Marie–Tooth-betegség · 42
Chargaff, Erwin · 1, 2, 17
Chargaff-szabályok · 1, 2, 17
Chiari II-malformatio · 198
chlamydia · 55, 66, 79, 92
cholestasis · 176, 180, 183
chondrocranium · 143
chorion · 92, 103, 104, 109, 110, 111, 113, 114, 116, 117, 138, 149, 151, 160, 207
  frondosum · 104, 109, 110, 138
  laeve · 104, 110
chorionboholy-mintavétel (CVS) · 1, 4, 56, 57, 59, 60, 66, 67
chorionbolyhok · 1, 56, 60, 66, 92, 104, 105, 109, 138, 139
chorionicitás · 116, 117, 138, 139
chorionlemez · 104, 105
chromaffin sejtek · 97, 182
chromosomális microarray (CMA, aCGH) · 38, 50, 57, 59, 60, 65, 66, 67, 131
ciklin–CDK rendszer · 31, 32, 48
cisterna chyli · 165
cisztás fibrózis (CF) · 26, 39, 59, 65, 66, 67
citokinézis · 31, 33, 35, 36, 83
citoplazma · 4, 10, 12, 16, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 39, 81, 84, 87, 106
citozin · 1, 2, 5, 46
clitoris · 191
cloaca · 101, 114, 177, 184, 185, 187, 204
coarctatio aortae · 41, 161, 204
cochlea · 15, 201, 202
coeloma · 95, 100, 102, 175
coloboma · 200, 204, 205, 209
congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) · 182, 193, 204, 205
conus cordis · 153
conus medullaris · 195
COPII-vezikula · 23, 29
cordocentézis · 60, 67
cornea · 200
corona radiata · 81, 82, 85
corpus albicans · 74, 80, 82
corpus callosum · 196, 198
corpus luteum (sárgatest) · 68, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 90, 103, 107
  graviditatis · 74, 77, 78, 80, 82
Corti-szerv · 201, 204
cotyledon · 105
COX-2 · 73, 80
CPAM · 171
craniosynostosis · 145, 204, 205
cri du chat szindróma · 38, 42
Crick, Francis · 2, 10, 206
CRISPR–Cas9 · 62, 63, 66, 67, 207
crossing-over · 34, 35, 36, 48
Crouzon-szindróma · 145
cryptorchismus · 84, 180, 193, 204
Ct-érték · 55, 66, 67
cumulus oophorus · 73, 82, 85
cysticus hygroma · 166, 204, 205
cytomegalovirus (CMV) · 45, 55, 107, 134
cytotrophoblast · 91, 92, 103, 104, 105, 106, 110, 138

Cs

császármetszés · 45, 92, 109, 135
C-sejtek · 179, 180
csigolya · 95, 97, 98, 140, 141, 142, 143, 195, 204, 205, 207
csíralemezek · 81, 92, 94, 118, 125, 126, 138, 139, 179, 191, 204
csírapajzs · 88, 92, 94, 99, 100, 101, 118, 138, 152, 207
csíraszakasz · 88, 94, 118, 138

csontosodás · 140, 141, 143, 144, 147, 208
  deszmális (intramembranózus) · 112, 140, 141, 143, 144, 204, 205
  enchondrális · 140, 141, 142, 143, 204, 205
csontosodási központ · 140, 141, 143
csontszövet · 140, 141
csontvelő · 27, 140, 146, 147, 148, 166, 204

D

DCDA, MCDA, MCMA · 116, 117, 139
decidua · 23, 92, 104, 107, 108, 109, 110, 138, 207
  basalis · 104, 109, 110, 138
  capsularis · 109, 110
  parietalis · 109, 110
decidualizáció · 78, 90
deformatio · 130, 138, 139
deléció · 8, 38, 41, 42, 47, 48, 56, 57, 59, 63, 65, 66, 131
denaturáció · 54, 56, 66, 67
dermatoma · 97, 98, 138
dermis · 95, 98
dermomyotoma · 97, 98, 140, 145
determináció · 124, 138, 140
DHEA-S · 77, 78, 80, 182, 204
diabetes mellitus · 5, 24, 45, 112, 135
diakinézis · 34, 35
diaphysis · 141
differenciáció · 119, 124, 125, 126, 127, 128, 138
DiGeorge-szindróma · 38, 42, 57, 59, 66, 181, 204
dihidrotesztoszteron (DHT) · 190, 204, 205
diktyotén · 35, 48, 81, 82, 138, 139
diploid · 32, 33, 34, 48, 56, 81
diplotén · 34, 35, 37, 81
disruptio · 130, 138, 139
diszkriminációs zóna · 78, 80
diszulfidhíd · 16, 21, 28, 29
DNS (dezoxiribonukleinsav) · I, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 39, 46, 48, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 81, 84, 86, 124, 131, 206, 207
DNS-hibajavítás · 1, 7, 9, 63, 207
DNS-ligáz · 7, 8, 17, 61, 62, 66, 67
DNS-metiláció · 5, 17, 46, 48, 61, 124
DNS-polimeráz · 6, 7, 8, 17, 54, 55
dobhártya · 202
dobüreg · 202
DOHaD · 5, 17, 47, 48
dohányzás · 5, 47, 134
dolichol-pirofoszfát · 21, 29
dorsalis aorta · 146, 151, 158, 159, 160
down-reguláció · 69, 79, 80
Down-szindróma (21-es triszómia) · 37, 40, 43, 48, 51, 52, 59, 60, 65, 67, 78, 82, 131, 157, 207
Duchenne-izomdisztrófia · 39
ductus arteriosus · 45, 120, 121, 134, 138, 157, 158, 159, 161, 164, 204
ductus deferens · 191
ductus omphaloentericus (vitellinus) · 101, 113, 115, 173, 176, 178
ductus thoracicus · 165
ductus thyroglossus · 180, 181, 204
ductus venosus · 119, 120, 121, 138, 161, 162, 164, 204
duodenum · 40, 112, 161, 162, 174, 175, 176
duodenum-atresia · 40, 112
duplikáció · 38, 42, 48, 57, 131
dysmenorrhoea · 75, 79, 80
dysplasia · 131, 138, 139, 142, 188

E,É

ectoderma · 94, 95, 99, 100, 101, 118, 138, 173, 179, 194, 199
  felszíni · 95, 96, 98, 100, 174, 179, 194, 199, 200, 201, 202, 204
ectomesenchyma · 97, 143, 175
ectopiás vese · 186
Edwards-szindróma (18-as triszómia) · 37, 40, 51, 59, 60, 131, 207
EGF · 26, 73
ektópiás várandósság · 51, 77, 78, 79, 80, 92, 178, 180, 186, 188, 193
ELISA · 50, 51, 52, 60, 66, 67
  indirekt · 51
  kompetitív · 51, 67
  szendvics-ELISA · 50, 51, 67, 207
elongáció · 7, 11, 12, 15, 55, 66, 67
előagy (prosencephalon) · 179, 183, 195, 198, 199, 202
előbél · 100, 101, 152, 160, 168, 171, 174, 175, 204, 205
elővíz · 111
embrioblaszt (belső sejttömeg, ICM) · 88, 89, 92, 94, 118, 125, 138, 139
embrionális őssejt (ESC) · 125
embrionális szakasz · 94, 118, 119, 140, 143
embrionális szemrés (fissura optica) · 199, 200
emlő · 9, 107, 108
encephalocele · 198
endocardialis párnák · 154, 155, 156, 204
endocardium · 152, 154, 156
endoderma · 94, 95, 100, 101, 112, 118, 138, 166, 168, 173, 179, 181, 184, 188, 189, 204
endometriális ciklus · 68, 75, 90
endometriózis · 69, 79
endometrium · 68, 71, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 89, 90, 91, 103, 108, 109, 138
endoplazmatikus retikulum (ER) · 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 28, 29, 206
endothelium · 106, 112, 146, 149, 150, 156, 165, 197, 200
enteralis idegrendszer · 97, 177, 197, 204
enzimpótló terápia (ERT) · 16, 27, 29
epeutak · 173, 174, 175, 176
epiblast · 89, 92, 94, 111, 113, 118, 125, 138
epicardium · 152, 156
epidermis · 99, 203
epigenetika · 1, 5, 17, 30, 46, 47, 48, 124
epiphysis · 141, 142, 183
epithelialis–mesenchymalis átmenet · 94, 96
ERAD (ER-asszociált degradáció) · 16, 19, 21, 29
ERA-teszt · 75, 80
érképződés · 108, 112, 146, 149, 150, 201, 208
ERQC · 21, 29
ER-stressz · 16, 17, 21, 22, 29
érződúcok · 97, 194, 195, 197, 203
eukarióta · 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 31, 206
eukromatin · 5, 17, 46
exocitózis · 16, 25, 29, 85
exon · 12, 38
expresszivitás · 39, 48, 131

extraembryonális coeloma (chorionüreg) · 92, 110, 111, 112, 138, 176
extraembryonális mesoderma · 92, 104, 110, 114, 146, 149

F

Fabry-betegség · 27
Fallot-tetralógia · 157, 204, 205
farokredő · 101, 173
FcRn-receptor · 106
fehérállomány · 195, 198
fehérjehajtogatás · 16, 19, 21, 29, 206
fejlődési rendellenességek · 30, 42, 44, 45, 46, 48, 57, 66, 81, 112, 115, 119, 130, 133, 136, 138, 140, 143, 157, 161, 171, 178, 180, 188, 196, 198, 208
fejredő · 100, 152
fejtető–sarok hossz (CHL) · 119
fenéklemez · 126, 194, 195
fenilketonúria (PKU) · 15, 39, 45, 60, 135
fenotípus · 37, 39, 40, 42, 45, 131, 136
fertőzés · 45, 50, 66, 75, 92, 107, 133, 134, 135, 188
fetális szakasz · 118, 119, 138
fetoplacentáris egység · 77, 78, 80
FGF · 97, 124, 126, 128, 145, 180
FGF10 · 169
FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció) · 50, 56, 57, 60, 65, 66, 67, 207
fogamzásgátlás · 44, 68, 79
fogfejlődés · 97, 175
follikuláris fázis · 69, 70, 71, 73, 75
follikulogenezis · 68, 71, 73, 80
follikulus (tüsző) · 70, 71, 73, 74, 80, 82, 90, 180, 190, 207
  antrális · 71, 73
  domináns · 70, 71, 73, 76, 80
  Graaf-tüsző · 73, 81, 82
folsav · I, 44, 47, 97, 133, 136, 143, 198
foramen ovale · 119, 120, 138, 154, 157, 164, 204, 205
foszfodiészter-kötés · 2, 17, 61
FOXL2 · 190
fragilis X-szindróma · 38, 65, 66, 67
Franklin, Rosalind · 2, 6
FSH · 62, 66, 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 90
FSH-küszöb elv · 73, 80
furin · 23, 29
fül · 40, 119, 202, 209
fülhólyag · 201, 204
fülkagyló · 202

G

G_0-fázis · 31
G_1-fázis · 31, 32, 48
G_2-fázis · 31, 32, 48
galaktozémia · 15, 39
gametogenezis · 81, 138
garatív · 144, 145, 158, 168, 169, 174, 202
garattasak · 166, 179, 180, 181, 202, 204
Gartner-járat · 191
gastroschisis · 51, 102, 178, 204, 205, 208
gastruláció · I, 81, 92, 94, 95, 101, 118, 126, 138, 139, 152
Gaucher-kór · 27
gázcsere · 106, 114, 119, 122, 123, 138, 168, 170, 171
GBS (B-csoportú Streptococcus) · 45, 55, 60, 66, 67
GDF15 · 77
GDNF–RET jelátvitel · 185
gége · 168, 169, 171, 180, 208
gégehártya · 169, 171
genetikai kód · 1, 13, 17, 18, 38, 206
genetikai tanácsadás · 9, 38, 48, 50, 59, 64, 65, 66, 67, 87, 131, 166
génexpresszió · I, 5, 10, 17, 46, 48, 55, 124, 126
genitalis léc · 189
genitalis tuberculum · 188, 191
genomikus imprinting · 5, 13, 30, 46, 47, 48, 49, 131
genomszerkesztés · 50, 61, 63, 64
  örökölhető · 63, 66, 67
génterápia · 61, 64, 65
  szomatikus · 63, 67
gerinc · 2, 12, 50, 61, 66, 142, 160
gerinchúr (chorda dorsalis) · 95, 97, 98, 100, 102, 124, 126, 138, 139, 140, 142, 143, 194, 203
gerincvelő · 95, 96, 97, 98, 143, 194, 195, 197, 198, 203, 209
germinalis mátrix · 198
gesztációs kor · 52, 59, 60, 77, 78, 109, 112, 118, 119, 123, 140, 146, 168, 194, 199
gesztációs trofoblaszt neoplázia (GTN) · 78, 80
gliasejtek · 96, 126, 173, 177, 183, 194, 197, 200
globinláncok · 148, 149
GnRH · 69, 70, 71, 73, 76, 78, 79, 80, 90, 202, 209
GnRH-agonisták · 69, 79, 80
GnRH-antagonisták · 79, 80
GnRH-pulzusgenerátor · 69, 80
Golgi-apparátus · 16, 17, 19, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 84, 206
gonád · 41, 146, 182, 183, 189, 190, 192, 193, 209
  bipotenciális · 189, 204, 205
gonadotropin · 51, 69, 70, 73, 74, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 180, 202
GPCR · 26, 29, 77
GPI-horgony · 23, 26, 29
granulosa-sejtek · 70, 71, 73, 74, 76, 82
G-sávozás · 4, 17
guanin · 1, 2, 7, 15, 46
gubernaculum · 190, 192
GWAS · 46

Gy

gyomor · 166, 174, 175, 208
gyűjtőrendszer · 184, 185, 186, 188

H

Haase-szabály · 119
haemogen endothel · 146
haemoglobin · 148, 149, 204, 205, 208
halláskárosodás · 134
hallásszűrés · 203, 204
hallócsontocskák · 202
hámsejtek · 25, 26, 28, 168, 170, 171, 175, 177, 185, 186, 199, 200, 201
haploid · 33, 35, 36, 48, 81, 83, 84, 138
hártyás labyrinthus · 201
hasfal · 114, 165, 175, 176, 192
hashártya · 82, 114, 174, 192
Hashimoto-thyreoiditis · 45

hatching (kikelés) · 89, 138
hátsó húgycsőbillentyű · 188
hCG · 16, 17, 19, 25, 29, 50, 51, 52, 66, 67, 68, 70, 74, 77, 78, 79, 80, 82, 89, 90, 92, 103, 107, 183, 190
  β-hCG · 51, 52, 60, 66, 77, 78, 79, 80
helikáz · 6, 7, 8, 11, 17, 206
hepatoblastok · 175
here · 41, 83, 84, 189, 190, 192, 193, 204, 205
herpes simplex vírus (HSV) · 45, 55, 134
heterokromatin · 5, 17, 46
heteroplazmia · 4, 17, 39
heterotopia · 196
heterozigóta · 39, 166
Heuser-membrán · 92, 112
Hippo–YAP útvonal · 89
Hirschsprung-betegség · 178, 197, 204, 205
His-köteg · 156, 157
histiotroph táplálás · 104
hiszton · 1, 3, 4, 5, 17, 46, 48
  módosítások · 5, 17, 46, 48
HIV · 45, 52, 55, 66
HLA · 92, 149
HLA-G · 92
Hofbauer-sejtek · 106
holdhónap · 119
holoprosencephalia · 41, 198, 204
homológ kromoszóma · 33, 34, 35, 36, 42, 47
homológ rekombináció (HR) · 9, 17, 35
homológiairányított javítás (HDR) · 63, 66, 67
homozigóta · 39, 47
hordozószűrés · 50, 65, 66, 67
hPL (humán placentáris laktogén) · 52, 108, 183
HPO-tengely · 68, 69, 74, 80, 90, 207
húgycső · 184, 187, 188, 191, 192, 193
húgyhólyag · 109, 114, 160, 184, 187, 209
Huntington-betegség · 38, 39
hüvely · 83, 111, 191, 192, 193
hydrocele · 192
hydrocephalus · 45, 134, 198
hydrops · 135, 166, 171
hymen · 191
hyperemesis gravidarum · 77
hyperglykaemia · 112, 135
hyperinsulinismus · 183
hyperthermia · 133
hypertonia · 5, 22, 47, 186
hypoblast · 89, 92, 94, 101, 112, 118, 125, 138
hypoglykaemia · 135, 180, 183
hypogonadismus · 41, 131, 202
hypophysis · 68, 69, 80, 81, 82, 179, 180, 190, 202, 204, 205, 208
hypopituitarismus · 180
hypospadiasis · 193, 204
hypothalamus · 25, 68, 69, 71, 73, 80, 90, 179, 180, 195, 207
hypothyreosis
  congenitalis · 45, 60, 135, 181, 204

I,Í

ICSI · 86
idegrendszer · 45, 95, 100, 102, 119, 128, 132, 134, 140, 180, 194, 197, 198
IGF · 47, 108
IgG · 51, 106, 138
IgM · 51
iker–iker transzfúziós szindróma (TTTS) · 117, 138
ikrek · 46, 59, 65, 81, 116, 117, 138, 139, 208
  dizigóta · 116
  monozigóta · 116, 117
immunhisztokémia (IHC) · 50, 52, 66, 67
implantáció (beágyazódás) · 9, 23, 26, 29, 68, 71, 74, 75, 77, 78, 79, 81, 82, 88, 89, 90, 91, 92, 103, 104, 107, 109, 116, 118, 138, 139, 207
  adhézió · 89, 91, 138
  appozíció · 89, 91, 138
  invázió · 1, 9, 23, 26, 28, 89, 90, 91, 92, 109, 138
implantációs ablak (WOI) · 75, 80, 90, 138, 139
importin · 28, 29
indukció · 73, 124, 138, 139, 140, 185, 204, 205, 208
ingerületvezető rendszer · 152, 156, 208
inhibin · 52, 60, 70, 71, 74, 76, 78, 80
iniciáció · 6, 11, 12, 14
INSL3 · 190, 192
inszerció · 8, 38, 63
integrin · 26, 29, 75, 80, 91
  αvβ3 · 26, 75, 80, 91
intervillosus tér · 104, 105, 106, 138
intraembryonális coeloma · 95, 100, 102
intrauterin fejlődés · 81, 88
intron · 12, 13, 206
inverzió · 42, 48, 131
inzulin · 16, 23, 25, 29
ionizáló sugárzás · 44, 45, 132, 133
iPSC · 126
iris · 200
I-sejt-betegség · 27, 29
ismeretlen lokalizációjú várandósság (PUL) · 78, 80, 92
ivarsejt · 34, 36, 39, 42, 43, 46, 48, 63, 81, 82, 85, 90, 138, 189, 207
IVF · 4, 69, 73, 75, 79, 86, 87, 89
ívjáratok · 201
ízlelőbimbók · 199, 203
izokromoszóma · 43, 48
IZUMO1–JUNO · 85, 138

J

jelátvitel · 85, 89, 91, 95, 124, 126, 135, 142, 165, 185
jódhiány · 45, 135
juxtakrin jelátvitel · 126

K

kadherin · 26, 29
Kallmann-szindróma · 202, 204
kamra · 119, 152, 153, 155, 156, 157, 198
kamrai septumdefektus (VSD) · 40, 157, 204
kapacitáció · 85, 138, 139
kariogram · 33, 40, 57, 59, 60, 65, 206
kariotípus · 1, 3, 4, 17, 33
kaszpázok · 127
Kearns–Sayre-szindróma · 4, 39
két-sejt, két-gonadotropin modell · 70, 80
kettős aortaív · 161
kettős hélix · 2, 6, 7, 11, 12, 17, 206

kiáramlási pálya · 97, 146, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 204, 205
kiazma · 35, 48
kisagy · 196, 197
kisspeptin · 69, 70, 73, 79, 80
Klinefelter-szindróma · 37, 41, 48, 59, 131
KNDy-sejtek · 69, 80
kodon · 13, 14, 15, 17, 38
kombinált orális fogamzásgátló (KOG) · 79, 80
kombinált szűrés · 25, 29, 51, 60, 65, 66, 67, 78
kompakció · 26, 88, 89
kompetencia · 124, 126, 138, 139, 149
komplementer bázispárosodás · 2, 11, 15, 17, 56
kópiaszám-variáció (CNV) · 38, 48, 57, 58, 66, 67
koponya · 40, 140, 142, 143, 144, 145, 198, 204, 208
koraszülés · 123, 134, 186, 198, 201
koraszülött · 121, 122, 123, 186, 193, 197, 201, 203
koszorúerek · 152, 156
Kozak-szekvencia · 14, 15, 17
köldökgyűrű · 102, 113, 115, 138, 178, 207
köldöksérv · 102, 176, 178, 204, 205
köldökvér · 60, 149
köldökzsinór · 99, 102, 103, 104, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 120, 123, 138, 139, 149, 161, 162, 176, 178, 204, 208
  egyetlen köldökartéria (SUA) · 115, 161
  késleltetett leszorítás · 123, 149
kötőszövet · 104, 111, 115, 140, 143, 168, 169, 200
követő szál · 7, 17
középagy (mesencephalon) · 195
középbél · 101, 102, 113, 160, 174, 175, 176, 178, 204, 205, 208
közös artériás törzs · 157
központi idegrendszer · 96, 132, 133, 134, 194, 197, 198, 200, 204
köztiagy (diencephalon) · 195, 196, 199, 204
kritikus periódus · 44, 48, 49, 132, 138
kromatida · 3, 9, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 82, 84
kromatin · 1, 86, 127
kromoszóma · 3, 4, 7, 17, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 47, 48, 56, 57, 58, 60, 62, 63, 66, 81, 85, 86, 87, 89, 131, 161, 166, 206, 207
kromoszóma-rendellenességek · 30, 37, 38, 39, 41, 48, 60, 89, 131, 161, 166, 207
kutacsok · 144, 204, 205
külső nemi szervek · 183, 188, 189, 190, 191, 193, 204, 209

L

L/S-arány · 123
labia · 191
labioscrotalis duzzanatok · 191
labyrinthus · 201
lacunák · 89, 91, 103, 104
lágyéksérv · 192
lambda-jel · 117
laryngotrachealis diverticulum · 168, 204
Leber-féle örökletes optikus neuropátia (LHON) · 4, 39
lefűződés · 81, 99, 100, 101, 102, 113, 114, 115, 118, 138, 139, 150, 152, 160, 173, 175, 207, 208
légúti telep · 168, 169, 170, 205, 208
lencsehólyag · 199, 200
lép · 27, 55, 147, 166, 174
leptotén · 34, 35
leukocoria · 201, 203
Leydig-sejtek · 190
LH · 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 90, 190
LH/hCG-receptor · 74, 77, 78, 80
LH-csúcs · 69, 70, 71, 73, 76, 80, 81, 82, 90
LIF · 75, 80, 91
ligamenta umbilicalia medialia · 114, 121, 160, 161, 187
ligamentum arteriosum · 121, 159, 161
ligamentum teres hepatis · 121, 162, 192
ligamentum venosum · 121, 162
linea pectinata · 177
lingualis pajzsmirigy · 180
lipid raft · 23, 26, 29
liquor · 82, 111, 143, 197
lissencephalia · 196, 204
lizoszóma · 16, 27, 29, 83
lizoszomális tárolóbetegség · 16, 19, 27, 29
luteális fázis · 68, 69, 70, 71, 74, 75, 78, 79, 80, 90
  defektus (LPD) · 74, 79, 80
luteinizált nem-rupturált tüsző (LUF) · 73, 80
luteolízis · 74, 75, 76, 78, 80
luteoplacentáris váltás · 68, 74, 77, 78, 80, 107

Ly

lymphoedema · 166
Lynch-szindróma · 8, 9, 17, 52, 66

M

magburok · 33, 35
magzatburok · 104, 109, 110, 111, 114, 116
magzatfüggelékek · 81, 99, 103, 118
magzati alkohol-szindróma (FAS, FASD) · 44, 48, 134, 138
magzati frakció · 55, 58, 59, 67
magzati keringés · I, 104, 105, 119, 120, 139, 154, 164, 208
magzati zóna · 182, 204, 205
magzatvíz · 109, 110, 111, 112, 123, 138, 139, 143, 170, 184, 186, 188, 203, 204, 207
  AFI · 112
  DVP · 112
  oligohydramnion · 26, 44, 112, 117, 133, 138, 170, 171, 186, 204, 205
  polyhydramnion · 112, 117, 138, 139, 171
máj · 27, 77, 108, 113, 119, 146, 147, 148, 161, 162, 173, 174, 175, 179, 182, 204
malformatio · 130, 131, 133, 135, 138, 139, 166, 171, 177, 204
malrotatio · 178, 204
mannóz-6-foszfát (M6P) · 16, 23, 27, 29
mannóz-6-foszfát-receptor (MPR) · 27, 29
Marfan-szindróma · 39
mátrix-metalloproteázok (MMP) · 73, 75, 76, 80, 91
Meckel-diverticulum · 102, 113, 178, 204
Meckel-porc · 144
meddőség · 41, 42, 62, 84, 86
megszakadt aortaív · 161
megtermékenyítés · 34, 36, 39, 40, 63, 68, 75, 78, 81, 82, 83, 85, 86, 88, 90, 116, 138, 139, 207
méh (uterus) · 17, 40, 47, 71, 85, 88, 92, 103, 107, 108, 119, 121, 133, 145, 183, 186, 191, 192, 193, 205

fejlődési rendellenességek · 192, 193, 205
méhen belüli növekedési elmaradás (IUGR, FGR) · 40, 45, 51, 92, 112, 117, 133, 134, 135, 186
méhüreg · 79, 86, 88, 89, 92, 109, 110, 193
meiózis · 30, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 42, 48, 81, 82, 84, 85, 86, 89, 138, 190, 206
MELAS · 4, 39
mellékhere · 84, 191
mellékpajzsmirigy · 179, 181, 204, 205, 208
mellékvese · 25, 108, 160, 163, 179, 181, 182, 183, 193, 204, 205, 208
kéreg · 77, 179, 182, 193
velő · 97, 179, 182
mellkas · 41, 165, 166, 171
membránfehérje · 19, 20, 21, 26, 29, 206
menopauza · 35, 68, 71, 81
menstruáció · 75, 76, 77, 78, 79, 80, 90, 118
menstruációs ciklus · 68, 73, 76, 80, 108
Merkel-sejtek · 203
mesenchyma · 97, 114, 128, 140, 144, 155, 166, 168, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204
mesenterium (bélfodor) · 102, 113, 173, 174, 175, 176, 178, 189
mesoderma · 92, 94, 95, 97, 100, 112, 118, 138, 139, 140, 143, 145, 149, 152, 173, 179, 200, 207
intermedier · 184
oldallemez · 95, 98, 138, 140, 143, 152
paraxialis · 95, 97, 140, 142
somaticus · 95, 98, 100, 168
splanchnicus · 95, 100, 101, 112, 145, 168, 173
mesogastrium · 166, 174, 175
mesonephros (ősvese) · 146, 184, 189, 204
metafázis · 33, 35, 36, 73, 81, 82, 86
metanephrogen mesenchyma · 184, 185, 188, 204
metanephros (utóvese) · 184, 186, 204
microcephalia · 45, 134, 135
microglia · 96, 194, 204, 205
mikro-RNS (miRNS) · 13, 17, 46
mikrotubulusok · 28, 33
minden vagy semmi elv · 44, 48, 49, 132, 139
mitokondriális betegségek · 4, 17, 206
mitokondriális célzószekvencia · 29
mitokondriális DNS (mtDNS) · 1, 4, 17, 39, 48, 206
mitokondriális öröklődés · 39, 48
mitokondrium · 27, 28, 29, 39, 84, 127
mitózis · 3, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 48, 81, 86, 89, 206
MMR (mismatch-javítás) · 8, 9, 17
mola hydatidosa · 51, 52
molding · 145
monoszómia · 37, 48, 56
morfogén · 124, 126, 138, 139, 208
morula · 44, 89, 118, 138
mozaikosság · 48, 57, 63, 131
placentáris · 59, 67
MRKH-szindróma · 193, 204
mRNS · 1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 38, 46
MUC1 · 75, 80, 91
mucin · 23, 25, 29, 75
multicystás dysplasiás vese · 188
multifaktoriális eredet · 136, 138
multipotencia · 126, 138
mutáció · 4, 7, 8, 9, 12, 17, 23, 26, 30, 32, 38, 39, 48, 65
kereteltolódásos · 38, 48
misszensz · 38
nonszensz · 38
pontmutáció · 38, 48
splicing-mutáció · 12, 38
Müller-agenesia · 192
Müller-cső (paramesonephricus vezeték) · 71, 128, 190, 191, 192, 193, 204, 205, 209
myelinisatio · 194, 197, 198, 200, 204, 209
myelomeningocele · 97, 143, 198, 205
myocardium · 152, 156, 157
myometrium · 26, 29, 78, 104, 107, 109
myotoma · 97, 98, 138, 143

N

NAAT · 55, 60, 66, 67
nagyér-transzpozíció · 157, 204
nem kódoló RNS · 13, 46, 48
nemi fejlődés zavarai (DSD) · 193, 204
nemi kromoszóma · 4, 37, 41, 48, 59, 131
nephrogen köteg · 184, 185, 186
nephron · 184, 185, 186, 188
NER (nukleotidkivágásos javítás) · 8, 17
nervus laryngeus recurrens · 159, 169, 205
neurocranium · 143
neuroectoderma · 95, 179, 194, 199, 200, 204
neuroepithelium · 194, 197
NEUROG3 · 183
neurohypophysis · 16, 25, 179, 180, 204
neuron · 1, 25, 45, 69, 73, 96, 97, 124, 126, 128, 156, 173, 177, 179, 180, 194, 195, 196, 197, 200, 202, 203, 209
neuroporus · 96, 138, 139, 194
neurulatio · 81, 95, 96, 97, 102, 118, 138, 143, 194, 198, 207
NF-κB · 28
N-glikán · 16, 21, 23, 27, 29
N-glikozilálás · 16, 19, 21, 28, 29
NGS (új generációs szekvenálás) · 50, 58, 66, 67, 131
NHEJ · 9, 17, 63, 66, 67
NIPT (nem-invazív prenatális teszt) · I, 1, 3, 50, 55, 58, 59, 60, 65, 66, 67, 198, 207
NKX2-1 · 168
NLS (nukleáris lokalizációs szignál) · 28, 29
Nobel-díj · 2, 11, 54, 126
nondiszjunkció · 30, 36, 37, 40, 48, 82, 131
Noonan-szindróma · 166
Notch-jelátvitel · 126
növekedési porc (epiphysisporc) · 141, 142, 204, 205, 208
nucleus pulposus · 95, 98, 140, 143
nukleoszóma · 3, 17, 46
nukleotid · 1, 2, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17, 38, 46, 54, 58, 63

Ny

nyakszirt-átlátszóság (NT) · 60, 66, 67
nyálmirigyek · 175
nyelv · 174, 175, 180, 181, 203
nyirokcsomó · 165, 166
nyirokrendszer · 140, 164, 165, 166, 174, 204, 208
nyirokzsák · 165, 166, 204

O,Ó

OCT4 · 89, 126
oesophagus · 112, 161, 168, 174, 175
oesophagusatresia · 112, 171, 204, 205
off-target hatás · 63, 67
O-glikozilálás · 16, 23, 29
OGTT (terheléses vércukorvizsgálat) · 24
Okazaki-fragmentum · 7, 17, 206
oldalredők · 101, 102, 173
oligodendrocyta · 194, 197, 198, 200
oligospermia, azoospermia · 41
omentum · 174, 175
omphalocele · 47, 51, 102, 178, 204, 205, 208
ondóhólyag · 84, 191
oocyta · 34, 35, 37, 48, 70, 73, 81, 82, 85, 86, 88, 138, 190
  primer · 81, 82, 138, 139, 190
  szekunder · 82
oogenezis · 81, 82, 138, 139, 207
oogonium · 81, 190
oolemma · 81, 85
organizátor · 124, 138, 139
organogenezis · 44, 48, 118, 119, 132, 133, 135, 138, 140, 198
orrplacod · 202
osteoblastok · 140, 141
osteoclastok · 140
osteoid · 140
ostium primum · 154
ostium secundum · 154
OST-komplex · 21, 29
osztódási orsó · 28, 31, 32, 33, 35, 36
ovarialis ciklus · 68, 73
ovariális rezerv · 71, 73, 80
ovuláció · 35, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 79, 80, 81, 82, 85, 86, 90
oxitocin · 16, 25, 26, 29, 180

Ö,Ő

öröklődés
  autoszomális domináns · 39, 48, 131, 142, 166
  autoszomális recesszív · 39, 131
  mendeli · 30, 38, 39, 48
  multifaktoriális · 30, 44, 45, 46, 48, 49, 131, 136, 138
  X-hez kötött · 27, 39, 48
ősbél · 173, 204, 205, 208
ősivarsejtek · 81, 83, 113, 189
őssejt · 125, 126, 146, 147, 149, 204
ősszelvény (somita) · 81, 95, 97, 98, 99, 100, 118, 138, 139, 140, 142, 143, 145, 175, 207
összenőtt ikrek · 117
ösztradiol (E2) · 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 108
ösztriol (uE3) · 52, 60, 77, 108, 182
ösztrogén · 70, 75, 77, 78, 79, 82, 90, 108
ösztrogénreceptor (ERα) · 75

P

pachitén · 34, 35
pajzsmirigy · 45, 77, 179, 180, 181, 204, 208
PAM-szekvencia · 63, 67
pancreas · 173, 174, 175, 176, 179, 183, 204, 205, 208
  annulare · 176
  divisum · 176
PAPP-A · 16, 17, 19, 25, 29, 50, 51, 60, 66, 67, 78, 108
parakrin jelátvitel · 126
parvovírus B19 · 55, 107, 135
Patau-szindróma (13-as triszómia) · 37, 41, 48, 59, 131, 207
patent foramen ovale (PFO) · 120
patkóvese · 186
PAX6 · 199
PCR (polimeráz láncreakció) · 50, 54, 55, 58, 60, 62, 65, 66, 67, 207
PDI (protein-diszulfid-izomeráz) · 21, 29
penetrancia · 39, 48, 131
penis · 191, 193
peptidkötés · 11, 14
pericyták · 150, 197
perifériás idegrendszer · 97, 194, 197, 198, 204
perikoncepcionális időszak · 97, 136, 143, 198
perinatális időszak · 119
periosteum · 140
perivitellin tér · 85
petefészek · 23, 41, 65, 68, 69, 70, 80, 81, 189, 190, 192, 193, 204, 205, 207
petesejt · 33, 35, 39, 40, 73, 74, 81, 82, 116, 190
petevezeték · 82, 85, 88, 89, 138
petezsák · 77, 109, 110
phocomelia · 133
pinopodák · 75, 76, 80
pirimidin · 1, 2, 38
pitvar · 119, 120, 153, 154, 156, 157, 163, 164
pitvari septumdefektus (ASD) · 157, 204
placenta · 4, 15, 16, 17, 19, 23, 26, 29, 52, 55, 59, 63, 66, 71, 74, 77, 78, 80, 89, 91, 99, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 133, 138, 139, 146, 149, 151, 160, 161, 162, 168, 179, 180, 182, 183, 184, 204, 207
  accreta · 109
  increta · 109
  percreta · 109
  praevia · 109
placenta accreta spectrum (PAS) · 109
placentáció · 9, 91, 92
placentáris gát · 104, 105, 106, 138, 139
placod · 97, 194, 197, 199, 201, 204
plazmamembrán · 16, 23, 25, 26, 29, 81, 83, 85, 198
plazmid · 61, 67
PLCζ · 85, 138
pleura · 168, 169, 171
plexus choroideus · 197
PlGF · 16, 17, 19, 22, 25, 29, 51, 60, 66, 67, 108, 109
pluripotencia · 125, 126, 138, 139
PMOS (poliendokrin metabolikus ovariális szindróma, korábban PCOS) · 71, 73, 79, 80
pneumocyta · 122
poli(A)-farok · 12, 17, 206
poligénes kockázati pontszám (PRS) · 46
polipeptidlánc · 15, 19, 20, 21
poliploidia · 39, 48
polyspermia · 81, 85, 138, 139, 207
Pompe-kór · 16, 27
porc · 140, 141, 144, 168
porckorong · 95, 98, 140, 143
portalis rendszer · 161, 162, 164
poszttranszlációs módosítás · 1, 15, 16, 17

Potter-szekvencia · 186
pozitív prediktív érték (PPV) · 59, 67
Prader–Willi-szindróma · 47, 48, 49, 57, 66
prechordalis lemez · 95
preeklampsia · 16, 17, 19, 22, 25, 29, 51, 52, 55, 60, 92, 109
preembrionális szakasz · 88, 118
preimplantációs genetikai teszt (PGT) · 4, 9, 63, 65, 67, 87, 89
prekoncepcionális tanácsadás · 5, 136
pre-mRNS · 12, 17, 18, 38
premutáció · 65, 66, 67
prenatális diagnosztika · 4, 17, 38, 60, 65, 81, 82, 102, 131
prenatális szűrés · I, 1, 16, 30, 38, 50, 66, 136
primáz · 7, 17
primitív csík · 94, 95, 117, 138
primitív csomó (Hensen-csomó) · 94, 95, 124
processus vaginalis · 192
proepicardium · 152, 156
profázis · 32, 34, 35, 36, 37, 48, 73, 81, 190
progenezis · 81
progenitor · 125
progeszteron (P4) · 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 90, 92, 107, 109
prokarióta · 6, 7, 10, 13, 14, 15, 206
prolaktin · 79, 90, 180
proliferáció · 32, 68, 71, 75, 76
proliferációs fázis · 75
promóter · 5, 11, 12, 17
pronephros (elővese) · 184, 204
pronukleusz (előmag) · 81, 86, 89, 138
prostata · 190, 191
prosztaglandinok · 73, 74, 75, 76, 79, 80
proteolitikus aktiválás · 16, 19, 23, 29
PROX1 · 165
pubertás · 35, 68, 81, 83, 84, 138, 142, 143, 190
pulmonalis artériák · 159, 170
pulzoximetriás szűrés · 158
purin · 1, 2, 38
Purkinje-rostok · 156, 157
Purkinje-sejtek · 197
pylorus-stenosis · 46

Q

qPCR (valós idejű PCR) · 50, 55, 65, 66, 67
quad-teszt · 52, 60, 66, 67

R

radiális glia · 194, 204
Rathke-tasak · 179, 180, 204
RDS (respirációs distressz szindróma) · 122, 123, 138, 139
recanalisatio · 168, 169
rekeszizom · 100, 171
rekeszsérv (CDH) · 171, 204
rekombináció · 35, 36, 48
rekombináns DNS-technológia · 61, 62, 66, 67, 207
replikáció · 1, 6, 7, 8, 12, 17, 31, 38, 206
  szemikonzervatív · 1, 6, 17
replikációs buborék · 6, 206
replikációs origó · 6, 17, 62
replikációs villa · 6, 7, 17
restrikciós endonukleáz · 2, 61, 66, 67
RET · 177
rete testis · 190
retina · 39, 200, 201
retinoidok · 44, 133, 139
retinopathia prematurorum · 201, 203, 204
Rett-szindróma · 39
reverz transzkriptáz · 7, 10, 55
rhombicus ajak · 197
riboszóma · 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 28, 29, 206
ribozim · 11, 14, 15, 17
RNS · 1, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 20, 46, 55, 62, 63, 66, 88, 89, 206
RNS primer · 6, 7, 17, 206
RNS-polimeráz · 8, 11, 12, 17
RNS-világ · 1, 10, 11, 17, 18
rRNS · 4, 13, 14, 17, 43
RT-PCR · 50, 54, 55, 66, 67
rubeola · 45, 134

S

Sanger-szekvenálás · 58
sárgaság · 176, 180, 183
sarki test · 35, 40, 73, 81, 82, 86
sarlósejtes anémia · 38, 39, 65
SARS-CoV-2 · 55, 107
savas hidrolázok · 16, 27, 29
scaphocephalia · 145
Schwann-sejt · 97, 182, 194, 197, 198
sclerotoma · 95, 97, 98, 138, 140, 142, 143, 204, 205
scrotum · 84, 191, 192, 193
SDS-PAGE · 52, 66, 67
SEC61-transzlokon · 20, 29
sejtciklus · 30, 31, 32, 48, 63, 194, 206
  ellenőrzőpontok · 31, 32, 33, 48
sejtmag · 3, 10, 12, 17, 28, 29, 31, 33, 34, 83, 84, 86, 106, 127
sejtsors · 88, 89, 124, 125, 126, 179, 183, 208
sejtvándorlás · 44, 94, 127, 135, 178, 179, 196
sejtvonal · 89, 92, 125, 126, 131, 140, 165, 171, 179, 180, 182, 183, 185, 189, 194, 197
septum primum · 120, 154, 204
septum secundum · 120, 154, 204
septum transversum · 100, 175
Sertoli-sejtek · 71, 83, 84, 128, 190, 191, 207
SF-1 (NR5A1) · 182
S-fázis · 31, 32, 33, 34, 82
sFlt-1 · 16, 17, 19, 22, 25, 29, 51, 60, 66, 67, 109
simaizom · 73, 92, 97, 101, 104, 150, 156
sinus urogenitalis · 114, 184, 187, 188, 191, 192
sinus venarum · 154
sinus venosus · 151, 153, 154, 156, 161, 162, 163, 164
sinuscsomó · 156
somitapár · 97, 99
somitogenesis · 97, 126
Sonic hedgehog (SHH) · 95, 124, 126, 169, 180, 194
SOX2 · 126
SOX9 · 190, 204
sövény · 100, 105, 117, 120, 154, 155, 157, 168, 171, 175, 177, 192, 193, 204, 205
specifikáció · 124, 138, 182
spermatid · 35, 84
spermatocita · 35, 83, 84

spermatogenezis · 82, 83, 84, 138, 139, 190, 207
spermatogónium · 83
spermium · 33, 37, 39, 40, 71, 74, 75, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 116, 138
spina bifida · 44, 46, 51, 143, 198, 205
spinalis izomatrófia (SMA) · 12, 59, 65, 66, 67
Spinnbarkeit · 75, 80
spirális artériák · 75, 76, 92, 104, 105, 138, 139
spliceosoma · 12, 13, 17
splicing · 12, 17, 18, 38, 48, 206
  alternatív · 12, 17, 18
SRP (szignálfelismerő részecske) · 19, 20, 29, 206
SRY · 190, 204
startkodon · 13, 14, 15
sternum · 140, 143
stopkodon · 13, 15, 38
stop-transzfer szekvencia · 20, 29
stroma · 75, 76, 90, 91, 104, 105, 106, 175, 185, 190, 200
sulcus limitans · 195
surfactant · 121, 122, 123, 138, 139, 171, 208
syncytiotrophoblast · 16, 22, 25, 28, 29, 68, 80, 82, 91, 92, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 138
syndactylia · 128
syngamia · 86, 138
syphilis · 45, 107, 135

Sz

szabad magzati DNS (cfDNS) · 3, 55, 58, 59, 66, 67
szaglóhám · 199, 202
szájgarathártya · 100, 152, 173, 174
szájöböl · 101, 174, 179
szájpad · 174, 175, 208
szárnylemez · 195, 196, 204
szatellitasejtek · 145, 194, 197
szegmentációs óra · 97, 126
szekréció
  konstitutív · 25, 29
  regulált · 16, 19, 25, 29
szekréciós fázis · 75, 76, 80
szekretoros útvonal · 16, 20, 26, 27
szekvenálás · 50, 58, 66, 207
szelektív növekedési restrikció (sFGR) · 117
szem · 40, 45, 119, 199, 200, 203, 204, 205, 209
szemhólyag · 199, 204
szemkehely · 199, 200, 204
szemrés · 40, 44, 134, 200, 209
szignálpeptid · 12, 16, 19, 20, 21, 23, 25, 28, 29, 206
szignálpeptidáz · 21, 29
szikzacskó · 77, 81, 89, 92, 95, 100, 101, 102, 103, 112, 113, 114, 115, 118, 138, 146, 148, 149, 151, 160, 161, 173, 176, 189, 194, 204
  primer · 112
  szekunder · 112, 207
szinaptonemális komplex · 34, 35, 37, 48
szív · 5, 39, 44, 45, 47, 97, 101, 115, 119, 131, 133, 146, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 166, 204, 205, 208
szívcső · 146, 150, 151, 152, 153, 204, 205, 208
szívfejlődés · 146, 152
szívmező · 152, 154, 155, 204, 205, 208
szőrsejtek · 201
szulfatálás · 16, 23, 29

T

talidomid · 44, 133
tandem tömegspektrometria (MS/MS) · 60
TaqMan-próba · 55, 67
Taq-polimeráz · 54, 55, 67
TATA-box · 11, 17
Tay–Sachs-betegség · 39
telencephalon · 195, 196, 202
telofázis · 33, 35, 36
telomer · 3, 17
telomeráz · 7, 17
templát · 6, 7, 9, 11, 12, 54, 55
teratogén · 30, 44, 45, 48, 49, 94, 132, 133, 134, 138, 140
teratológia · 44, 135
termékenység · 86
terminációs · 7, 12, 15
testfal · 98, 99, 100, 102, 138, 143, 160, 164, 174, 178, 184, 189
testnyél · 92, 101, 102, 104, 114, 115, 149
tesztoszteron · 70, 190, 191, 204, 205
tetőlemez · 194, 195
tetraploídia · 40
TGF-β · 126
theca-sejtek · 70, 74, 82
thymus · 133, 147, 166, 181, 204
timin · 1, 2, 8, 11
tiroxin (T4) · 45, 180
T-jel · 117
TNF-α · 22
tobozmirigy · 179, 183
tonsilla · 166
topoizomeráz · 6
TORCH · 45, 48, 49, 51, 55, 66, 134, 138
torticollis · 145
totipotencia · 125, 138
toxoplasmosis · 45, 55, 107, 134
trachea (légcső) · 161, 168, 169, 171, 180
tracheooesophagealis fistula · 171, 204
transz-Golgi hálózat (TGN) · 16, 19, 23, 25, 27, 29, 206
transzkripció · 1, 5, 10, 11, 12, 18, 55, 71, 206
transzkripciós faktor · 2, 11, 21, 28, 29, 89, 124, 165, 168, 180, 182, 183
transzláció · 1, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 38, 46
transzlokáció · 15, 40, 42, 48, 49, 57, 59, 65, 131
  reciprok · 42, 48
  Robertsoni · 42, 48, 207
transzmembrán-domén · 20, 23, 25, 26, 29
trigonum vesicae · 187
trinukleotid-ismétlés · 38, 48
triploídia · 40
triszómia · 3, 37, 40, 41, 43, 47, 48, 51, 52, 56, 59, 60, 65, 66, 78, 82, 131, 166, 207
tRNS · 4, 13, 14, 15, 17, 206
trofoblaszt · 1, 16, 23, 26, 28, 32, 51, 52, 58, 59, 77, 88, 89, 91, 92, 103, 105, 106, 109, 110, 138, 183
  extravillosus (EVT) · 92, 104, 138
trombofília · 55, 66
trophectoderma (TE) · 88, 89, 138, 139
truncus arteriosus · 153
truncus coeliacus · 160, 174, 175
TSH · 60, 66, 70, 77, 180, 181
tuba auditiva · 202
tunica albuginea · 190
Turner-szindróma · 37, 41, 43, 48, 59, 131, 166

tüdő · 112, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 159, 164, 168, 169, 170, 171, 184, 204, 205, 208
érési szakaszok · 122, 170, 171, 204
tüdőérés · 121, 123, 171
tüdőfolyadék · 112, 120, 138, 170, 171
tüdőhypoplasia · 112, 133, 171, 186, 188, 204

U,Ú

ubiquitin-proteaszóma rendszer · 16, 21, 28, 29
újraszelvényeződés (resegmentatio) · 98, 139, 143, 204, 205, 207
újszülöttkori szűrés · 60, 66, 67, 181, 204, 205
ultimobranchialis test · 179, 180
ultrahangvizsgálat · 57, 60, 73, 78, 89, 92, 109, 112, 115, 119, 133, 136, 143, 166, 188, 198
umbilicalis artériák · 104, 114, 115, 121, 151, 158, 160, 161, 187
umbilicalis vénák · 104, 115, 119, 121, 151, 161, 162, 164, 208
uniparentális diszómia (UPD) · 47, 48
unipotencia · 126
uNK-sejtek · 92
UPR (kitekert fehérje válasz) · 16, 17, 19, 21, 22, 29
urachus · 114, 138, 161, 187, 204, 208
uracil · 7, 11
ureter · 185, 186, 187, 188, 209
ureterbimbó · 184, 185, 186, 188, 204
ureterocele · 188
urorectalis septum · 177
uteroplacentaris keringés · 104, 112
utóagy (rhombencephalon) · 195, 196, 197, 201
utóbél · 101, 113, 114, 160, 174, 177, 189, 204

Ü,Ű

ülőmagasság (CRL) · 118, 119, 138

V

VACTERL-asszociáció · 171
valproát · 44, 49, 133, 139
várandósgondozás · 5, 30, 47, 48, 63
várandóssági teszt · 51, 79, 107
varratok · 143, 144, 145, 204
vascularis gyűrű · 161
vasculogenesis · 112, 149, 204, 205
vasculosyncytialis membrán · 106
vázizomzat · 95, 98, 140, 145
vegetatív idegrendszer · 157, 197, 203
VEGF · 108, 109, 150, 165
VEGF-C · 165
végtag · 44, 95, 98, 133, 140, 142, 160, 161, 165, 166
végtagtelep · 98, 119, 126, 160
vektor · 61, 62, 67
veleszületett szívhiba (CHD) · 40, 41, 42, 44, 45, 46, 60, 130, 135, 136, 157, 158, 164, 181, 204
velőbarázda · 95, 194
velőcső · 44, 45, 46, 95, 96, 97, 98, 100, 102, 124, 126, 138, 139, 142, 143, 194, 197, 198, 204
velőcsőzáródási rendellenességek (NTD) · 44, 45, 46, 51, 60, 97, 112, 128, 133, 135, 136, 139, 143, 198, 204
velőléc · 95, 96, 97, 138, 139, 140, 143, 144, 173, 175, 176, 177, 179, 180, 182, 194, 195, 197, 200, 202, 203, 204, 205, 207
velőlemez · 95, 96, 102, 194
velőredő · 95, 96, 194
vena cava inferior · 119, 161, 162, 163, 164
vena cava superior · 119, 156, 162, 163, 164
perzisztáló bal · 164
ventriculomegalia · 198
vér–agy gát · 197
vér–here gát · 83, 84, 138, 139
vérképzés · 112, 140, 146, 147, 148, 149, 175, 204, 205, 207, 208
vérképző niche · 147
vérképző őssejt (HSC) · 63, 146, 147, 148, 204
vérszigetek · 112, 146, 149, 204
vese · 95, 160, 163, 164, 184, 185, 186, 188, 193, 204, 205, 209
veseagenesia · 186, 188
vesicoureteralis reflux · 188
vetélés · 37, 40, 42, 48, 49, 57, 65, 74, 78, 79, 133, 134
vezető RNS (gRNS) · 62, 63, 66, 67
vezető szál · 7
virilizáció · 70, 183, 193
viscerocranium · 143, 144
visszacsatolás · 69, 71, 73, 74, 76, 78, 79, 80, 90, 124, 169
vitellin artériák · 151, 160
vitellin vénák · 161, 162
volvulus · 178, 204
vörös visszfény · 201, 203

W

warfarin · 44, 133
Watson, James · 2, 56, 206
Watson–Crick-modell · 2, 56
Western blot · 50, 52, 66, 67
Wharton-kocsonya · 115, 138
Wilms-tumor · 47
Wilson-elvek · 44, 135
WNT-jelátvitel · 97, 124, 126, 169, 194
Wolff-cső (mesonephricus vezeték) · 184, 185, 186, 187, 190, 191, 204
Wolf–Hirschhorn-szindróma · 59

X

X-kromoszóma · 5, 13, 39, 41, 46, 131
inaktiváció · 5, 13, 46

Y

Yamanaka-faktorok · 126
Y-kromoszóma · 39, 41, 59, 190

Z

zigóta · 32, 46, 85, 86, 88, 89, 116, 125, 138, 139

zigotén · 34, 35
zigotikus genomaktiváció (ZGA) · 88, 89
zigozitás · 116, 138, 139
Zika-vírus · 45, 135
zona pellucida · 81, 85, 89, 91, 138
zona-reakció · 81, 85, 138
ZP3 · 85
ZPA (polarizáló aktivitás zónája) · 126

B

β-katenin · 28, 126, 190
β-sejtek (pancreas) · 25, 183