Országos Közegészségügyi Intézet Humángenetikai Laboratórium, Budapest

A MULTIFAKTORIÁLIS KÓREREDET*

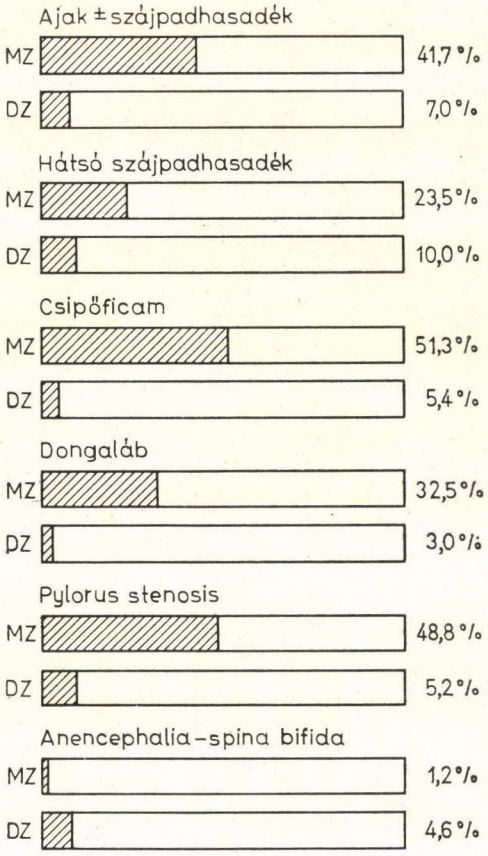
CZEIZEL ENDRE
az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1974. II. 13.

Az elmúlt két évtizedben a Mendel-szabályok szerint öröklődő monogén ártalmak a molekuláris genetikai kutatások révén még inkább feltárulkoztak. A kromoszoma-vizsgálatok elterjedése a citogenetika nem remélt haladását eredményezte. S épp e jelentős sikerek tükrében mind szembetűnőbbé, sőt bántóbbá vált az emberi örökléstan egyik nagy talánya: számos vele született rendellenességben és gyakori betegségben az örökletesség ténye a családi halmozódás és az ikervizsgálatok alapján kétségtelen volt, mégis ezeknek csak kis hányadát okozták a macrophenikus gének vagy kromoszomák ártalmai. Példaként közvetlen munkaterületemet, az ún. gyakori vele született rendellenességeket emelem ki (I. tábl.). Esetükben a betegek elsőfokú rokonságában, pl. a testvérekben az ismételt előfordulás sokszorosa, 4—82-szerese az általános populációs gyakoriságnak. Egypetéjű ikrekben is számottevően gyakoribb együttes előfordulásuk, mint kétpetéjűekben, és ez nemcsak az örökletességet bizonyítja, hanem még ennek számottevő, kb. 60—80%-os részesedési arányára (1. ábra) is utalt. Ugyanakkor az egypetéjűek jóval 100% alatti concordantiája és számos epidemiológiai adat a környezeti hatások fontosságát hangsúlyozta. Tehát olyan kórképekről volt szó, amelyekben az örökletesség kétségtelen, de amelyekben a dominans és recesszív öröklődés csakúgy kizárható, mint a kromoszomák rendellenessége és amelyekben a környezeti hatások szerepe is bizonyítható. Lényegében ennyit tudtak a hatvanas évek elején.

S ekkor az angol genetikusok — *Galton*, *Pearson*, *Fischer*, *Haldane* és *Penrose* tanítványai — kidolgozták a multifaktoriális kóreredet modelljét (2. ábra). Ennek alapja a polygén öröklődés, amely a mérhető, *kvantitatív* jellegek vonatkozásában már a századforduló óta ismert. A polygén öröklődés az egymagukban önálló hatással nem rendelkező ún. microphenikus gén-rendszer hatását jelenti, amely rendszer-alkotásnak a közös támadáspont az alapja és amely rendszeren belül a "kis" gének hatása összegeződik. S bár az egyes mic-

* Előadás. Elhangzott az MTA. Orvosi és Biológiai Osztályának együttes ülésén 1973-ban.

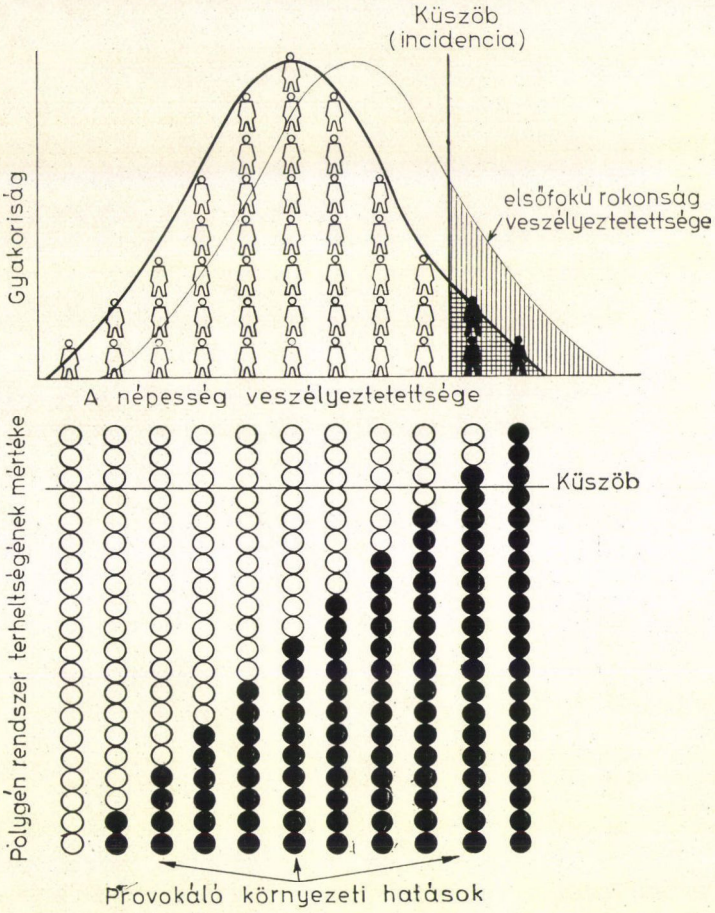


1. ábra. **A gyakori vele született rendellenességek együttes (concordans) előfordulása egypetéjű (MZ) és kétpetéjű (DZ) ikrekben**

I. táblázat

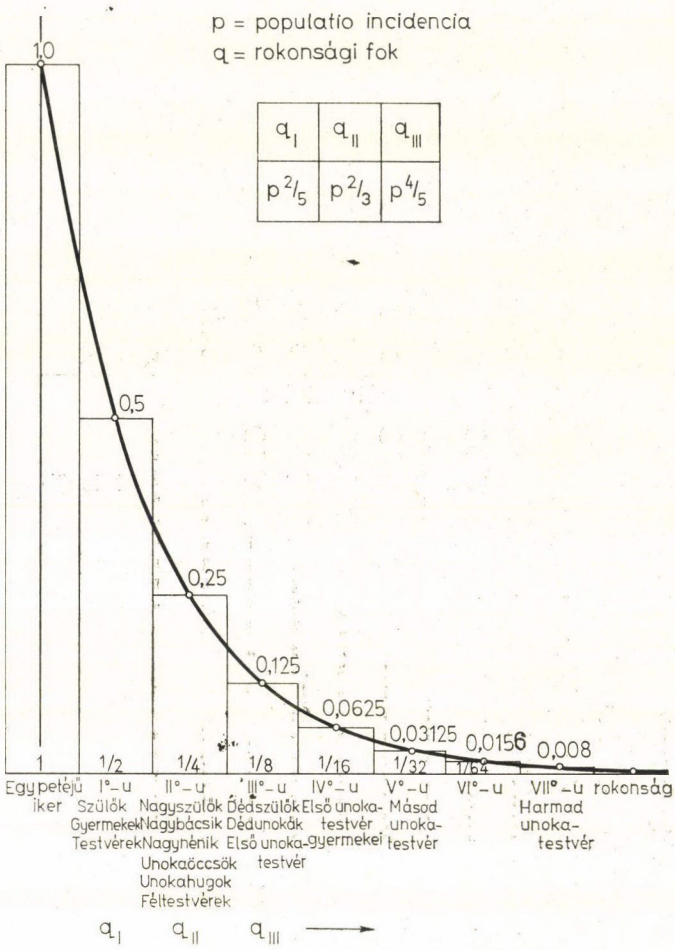
A gyakori vele született rendellenesség populációs gyakorisága Budapesten és a testvérek ismétlődési kockázata

Gyakori vele született rendellenesség	Születéskori rendellenesség gyakoriság ezrelékben	Testvérek rendellenessége	
		gyakorisága ezrelékben	kockázat növekedése
Anencephalia spina bifida cystica	3,0	31,0—40,0	10—15x
Ajak ± szájpadhasadék	1,0	48,6	49x
Hátsó szájpadhasadék	0,3	24,8	82x
Cong. csípőficam	27,3	138,3	5—20x
Dongaláb	1,8	46,1	25x
Cong. inguinalis sérv	12,1	75,5	6—10x
Cong. pylorus stenosis	1,5	63,0	42x
Pitvari septum defectus II.	0,9	32,2	4—10x



2. ábra. A multifaktorialis kóreredet modellje

rophenikus gén-lokuszokra vonatkozóan a Mendel-szabályok érvényesek, a polygén-rendszer egészének kvantitatív jellegű *tömeghatása* már új, minőségileg más jellegű effektusként érvényesül. A modell értelmében a népesség az adott polygén rendszer terheltségét tekintve normális megoszlást mutat, tehát az egyes egyedek között csak kvantitatív eltérés van. A terheltség azonban egy bizonyos küszöb felett — és ennek felismerése elsősorban a zoologus genetikusok: *S. Wright* és *Grüneberg* kutatásainak eredménye — már kvantitatíve eltérő jelenségben, rendellenességben nyilvánul meg. Fontos jellegzetesség a polygén rendszerek *képlékenysége*, amely miatt hatásukat a környezeti tényezők számottevően befolyásolni képesek. A polygén terheltséget — orvosilag ezt dispositiónak, hajlamnak is mondhatjuk — olyan környezeti tényezők provokálhatják, amelyek önmagukban nem is tűnnek különösebben ártalmasnak. A multifaktoriális kóreredetű betegségek tehát a polygén öröklődés



3. ábra. **A családi közös genetikai materia megfeleződése (a galtoni ős-örökség törvény) és ennek matematikai kifejezése: az Edwards-formula**

és a provokáló környezeti hatások együttes eredőjeképpen alakulnak ki. A modell tetszetős volt, de még bizonyításra várt.

A polygén öröklődésű mérhető jellegekben a galtoni „ős-örökség" törvény, amely a családi közös gének — a generációk egymásutánjában bekövetkező — feleződést fejezi ki (3. ábra), az újabb kutatások tükrében is beigazolódott. A kvantitatív jellegekben, pl. a testmagasság esetén azonban könnyű volt a vizsgált rokonok, pl. apa-gyermeke, testvér-testvér hasonlatosságát kifejező korreláció koefficienst meghatározni. De mit mérjenek a „minden vagy semmi" vagyis „egészségesek és betegek" megoszlást mutató human pathológiában? S a birminghami *Edwards* megtalálta a Kolumbusz tojásának tűnő megoldást, azt a szilárd pontot, amelynek révén a modell ellenőrizhetővé és

felhasználhatóvá vált. Ez a szilárd pont a betegség *kialakulási gyakorisága*, incidenciája, amely pontosan megfelel a küszöb értékének. Mert ha egy betegség-rendellenesség valóban polygén öröklődésű, akkor a beteg első-, másod- és harmadfokú rokonságának hasonlatossága, vagyis betegséggyakorisága meg kell, hogy feleljen a galtoni ős-örökség törvényének. Ha tehát a betegséggyakoriságot, az ún. *p* értéket vizsgáljuk ennek a függvényében, akkor a galtoni szabály matematikai kifejezését jelentő Edwards-formula alapján a feltételezett polygén öröklődés ellenőrizhetővé válik.

Nézzünk most egy konkrét példát. A *nyúlajak* és *nyúlajak farkastorokkal* egy betegség egység. Meghatároztuk ennek 1962 és 1967 közötti hazai gyakoriságát és ezt 1,03‰-nek találtuk. Így a *p* érték ismertté vált. Ekkor a 633 index paciens első-, másod- és harmadfokú rokonságában is meghatároztuk e betegség előfordulási arányát. S így már elvégezhettük a polygén öröklődés alapján várt és a valóságban talált értékek összevetését (II. tábl.). A várt

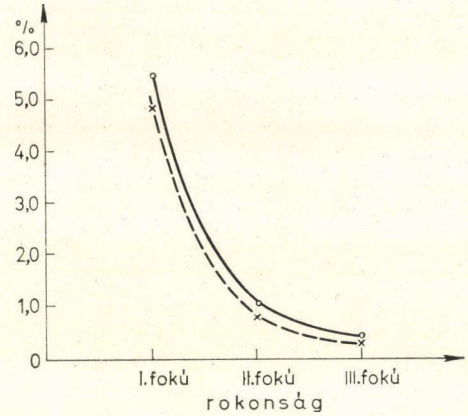
II. táblázat

A galtoni ős-örökség törvényt kifejező Edwards-formula (p az adott rendellenesség-betegség népesség gyakoriságot jelenti, amelyet az I°-ú, II°-ú és III°-ú rokonságban megfelelő hatványra kell emelni). A képlet némi módosítása, pontosítása Tusnády G. nevéhez fűződik.

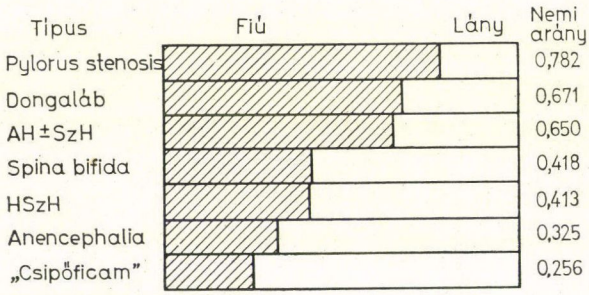
Rokonság:	I°-ú	II°-ú	III°-ú
Edwards-formula	$p^{2/5}$;	$p^{2/3}$;	$p^{4/5}$
vagyis módosítás:	$p^{0,4}$; $p^{0,422}$;	$p^{0,667}$; $p^{0,666}$;	$p^{0,8}$ $p^{0,813}$

értékek a következők voltak: 5,49; 1,03; 0,37%. A találtak pedig a következők: 4,86; 0,75; 0,31%. A változás tendenciája hasonló (4. ábra). Tény azonban, hogy a várt és talált értékek nem azonosak. Dehát nem is szabad, hogy azonosak legyenek! Az Edwards-formula 100%-os genetikai determináltságot tételez fel, pedig a multifaktoriális kóreredet éppen a polygén öröklődés és a *környezeti hatások* együttesét jelenti. S éppen a várt és a talált értékek eltérése — elsősorban *Falconer* módszere alapján — az örökletesség mértékének meghatározására is lehetőséget teremt. Így a nyúlajak esetében az örökletesség mértéke 80% körül van és a maradék mintegy 20% vezethető vissza a környezeti tényezők részesedésére.

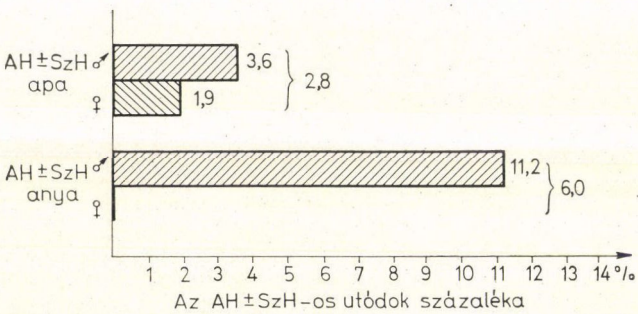
A multifaktoriális modell azonban nemcsak a gyakori vele született rendellenességek kóreredetének tisztázását tette lehetővé, hanem számos eddig ismeretlen szabályszerűség hátterét is feltárta. Most a 10 szabály közül csak kettőt emelek ki. A multifaktoriális rendellenességek általános sajátossága, hogy nemi arányuk szignifikánsan eltér a szokásos közel 50—50%-os fiú—leány aránytól (5. ábra). Azt is már régen felismerték, hogy bár pl. a nyúlajak számottevően gyakoribb férfiakban, mégis a rendellenes nők utódai között, különösen a fiúkban ismételt előfordulásuk kifejezetten magasabb (6. ábra). A szabály



4. ábra. A galtoni ős-örökség törvény megnyilvánulása és az ajak ± szájpadhasadék családi megoszlása

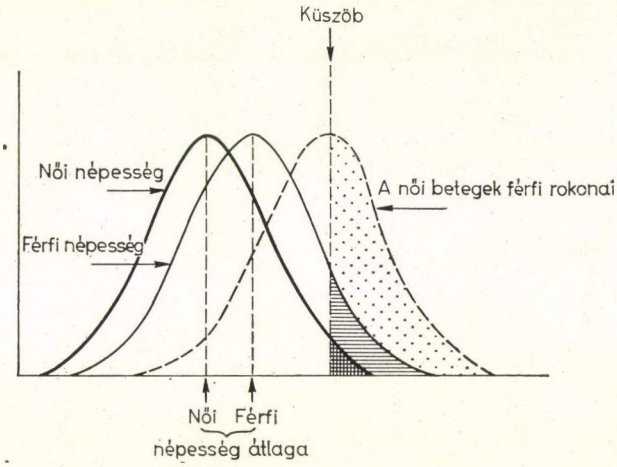


5. ábra. Néhány gyakoribb vele született fejlődési rendellenesség nemi aránya HSzH = hátsószájpad-hasadék



6. ábra. A nem hatása az ismétlődés kockázatára. AH ± SzH = ajakhasadék szájpadhasadékkal vagy anélkül

tehát a következő: a ritkábban érintett személyek utódaiban gyakrabban ismétlődik meg a rendellenesség, különösen ha a gyermek a sérülékenyebb nemhez tartozik. Először igazoltuk, hogy a beteg nők gyermekeiben az ártalom súlyosabb is. A rendellenes férfiak beteg gyermekeinek 80%-ának csak ajakhasadéka volt, míg a beteg nők gyermekei közül csak 25% szenvedett ebben az enyhébb formában, 75%-uknak nyúlajka *és* farkastorka volt.



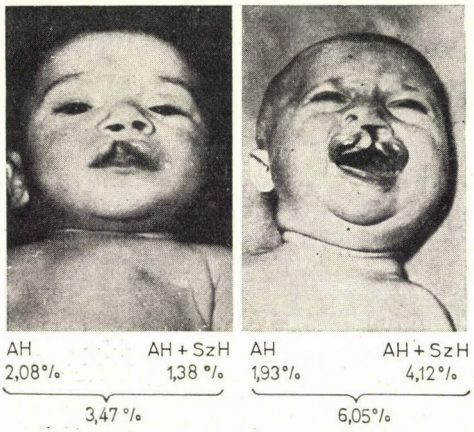
7. *ábra.* A nemileg befolyásolt küszöb jelentősége a multifaktorialis kóreredetű vele szül etet rendellenességekben

Mindezek a tapasztalati tények a multifaktoriális modell alapján megmagyarázhatóvá váltak (7. ábra). Leányokban azért ritkább a nyúlajak, mivel küszöbük magasabb, vagyis laterálisabb. Tehát a nyúlajak megjelenéséhez nagyobb számú terhelt kis génre van szükség. A betegek utódjaiknak genetikai állományuk és így terhelt kis génjeik felét adják át. Viszont a beteg nők — jóval nagyobb terheltségük miatt — utódaiknak nagyobb számú terhelt gént adnak át és ezáltal — különösen az alacsonyabb küszöbű fiúkban — az ártalom nagyobb valószínűséggel jelenik meg.

Fontos szabály az is, hogy minél súlyosabb az index paciensben előforduló rendellenesség megnyilvánulása, annál magasabb az ismétlődés kockázata (8. ábra). Így anyagunkban a csak nyúlajakas gyermekek testvérei között 3,47%-ban találtunk ilyen rendellenességet, viszont a nyúlajakas *és* farkastorkú gyermekek testvéreiben az ismételt előfordulás csaknem duplája, 6,05% volt. A terheltség mértéke tehát mind az ismétlődés gyakoriságában, mind az ártalom súlyosságában megnyilvánul.

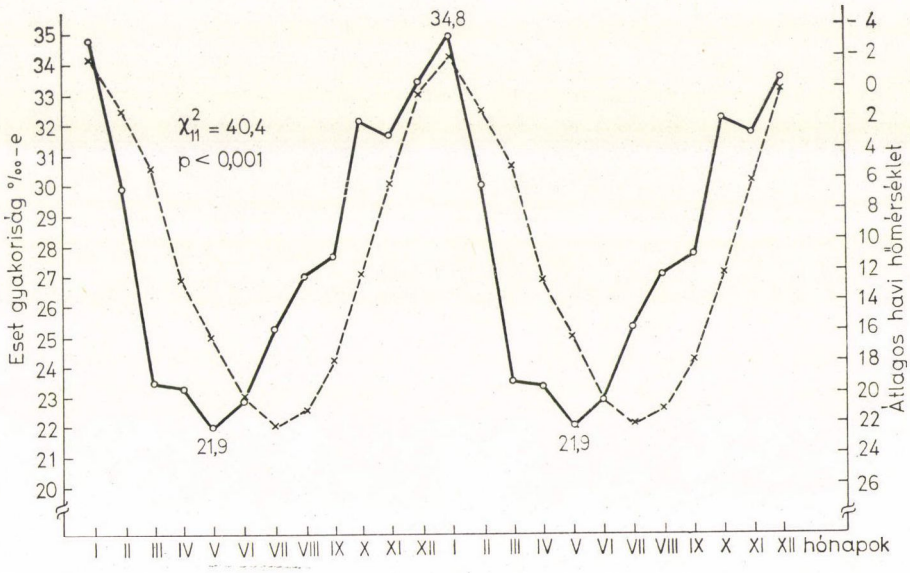
A többi fontos polygén szabályszerűség ismertetése helyett inkább a környezeti hatások érzékeltetésére térnék át. S most a *vele született csípőficamot*

hozom fel például. A vele született csípőficam típusos multifaktoriális ártalom, amelyben az örökletesség 70% körül van, és amelyben a polygén determináltság lényegében a csípő-acetabulum ízületi vápájának konfigurációján keresztül érvényesül. A csípőficam leányokban 5-ször gyakoribb, mint fiúkban. Ennek az az oka, hogy a lepényben termelődik egy hormon, az ún. relaxin, amelynek feladata az anyai ízületek ellazítása és ezáltal a szülés zavartalan



8. ábra. Minél súlyosabb az ártalom, annál gyakoribb az ismételt előfordulás. AH = ajakhasadék AH+SzH = ajak és szájpadhasadék

biztosítása. Ez a hormon azonban a leánymagzatokra is hat, és átmenetileg rendellenesen laza ízületeket hoz létre. Fiúkban a magzati herében termelődő hím nemi hormonok a relaxin hatását közömbösítik. A meglevő genetikai hajlam provokálásában leányokban a relaxin csípőízületet ellazító hatásának komoly szerepe van. A csípőficam számottevően gyakoribb a farfekvéses és az első szülésekben is. Farfekvésnél a felcsapódott combok, első terhességben a túl szoros méhen belüli viszonyok az intrauterin mechanikai tényezők fontosságát hangsúlyozzák a meglevő hajlam provokálásában. Végül tény, hogy a télen születettek között a csípőficam szignifikánsan gyakoribb, mint a nyáron születettek között (9. ábra). Ennek hátterében jórészt az időjárási viszonyoktól függő pólyázási sajátosságok állnak. Télen a bepólyázott gyermek csípőizületét sokkal kevésbé tudja mozgatni, mint nyáron a napra kitett, legtöbbször meztelenül rugdalódzó csecsemő. S az ízület szabad mozgása úgy látszik komoly gátja a vele született ízületi dysplasia csípőficammá alakulásának. Hogy ez mennyire így van, arra jó példa a csípőficam feltűnően eltérő gyakorisága a világ különböző tájain. Afrikában, a fekete országokban szinte ismeretlen, de ott a pólyázást sem alkalmazzák. A lappok és bizonyos indián törzsek között viszont 4—5%-os gyakoriságot is elér, itt azonban a csecsemőket 1, ill. 3 éves korukig egy teknőhöz hasonló fa-, ill. bőrpólyában tartják. Kínában és Koreá-



9. ábra. A vele született csípőficammal születettek szezonális megoszlása hazánkban a hatvanas években

10. ábra. Koreai nő csecsemőjének „természetes Pavlik-kengyele".

ban is fehér holló a csípőficam, itt viszont a nők hátukon hordják gyermeküket, és ez szinte természetes gyógymódnak, népi Pavlik-kengyelnek számítható (10. ábra). Közép-Európában, így hazánkban is feltűnően magas a csípőficam, ennek eredetében a régebben szokásos helytelen pólyázásnak is minden bizonnyal szerepe volt (11. ábra).

11. ábra. Dürer metszete is szemléletesen mutatja a helytelen túl szoros pólyázást

Mindezekkel azt szerettem volna érzékeltetni, hogy a multifaktoriális kóreredet az elsődleges polygén hajlam és a provokáló környezeti tényezők dinamikus együtthatását jelenti.

Tisztelt Hallgatóim! A multifaktoriális kóreredet humángenetikai jelentőségének összefoglalásakor szeretnék tartózkodni az elfogult kutatók szokásos túlzásaitól. Mégis tény:

(i). A multifaktoriális kóreredet igazolásával a gyakori vele született rendellenességek kóreredete tisztázódott, azoké a rendellenességeké, amelyek az összes vele született rendellenesség 80%-át képezik. S azt hiszem, kevéssé ismert, hogy jelenleg hazánkban csak a vele született szívhibákban jóval több csecsemő hal meg, mint az összes fertőző betegségben együttvéve.

(ii). Az olyan gyakori betegségek, mint diabetes mellitus, schizophrenia, 55 éven aluliak szívinfarktusa stb. esetében is — mérvadó vizsgálatokban

III. táblázat

Néhány gyakori betegség családi halmozódását és ezáltal örökletességét (polygen meghatározottságát) bizonyító adat

Betegség		A népesség betegség gyakorisága %-ban	A testvérek gyakorisága %-ban	Betegség kockázat növekedése	Örökletesség
Diabetes mellitus (50 év alatt)		0,3	6	20x	50%
Szív-infarctus					
55 év alatt férfi		1,5	9	6x	40%
65 év alatt nő		1,0	6		
Rheumatoid arthritis	férfi	0,2	7	35x	60%
	nő	0,04	2	50x	
Schizophrenia		0,85	10—15	15x	80%
Psychosis maniacodepressiva		0,5	10	20x	70%

— igazolták a multifaktoriális kóreredetet, hozzátéve, hogy ezekben az örökletesség mértéke alacsonyabb (III. tábl.). Tehát tévhit, hogy a genetikával csak a ritka ártalmak kóreredetében kell számolni.

(iii). A multifaktoriális kóreredet ismeretében lehetőség nyílik az ismételt előfordulás meglehetősen pontos valószínűségeinek feltárására és ezáltal hatékony genetikai tanácsadásra. Így szeretném bemutatni az egyik ilyen komputer táblánkat, amely pl. a vele született csípőficam ismételt előfordulásának kockázati értékeit mutatja minden lehetséges családi variációt figyelembe véve (IV. tábl.). A magas kockázat ismerete a súlyosabb ártalmakban, pl. anencephalia-spina bifida esetén felveti a terhességtől való tartózkodás gondolatát. A terhesség vállalásakor a korai méhen belüli magzat-diagnosztika kerül előtérbe, így az anencephalia esetén az ultrahangos vizsgálat, vagy pl. Edinburghban már fetoskopiát is végeznek: hasfalon át bevezetett optikai rendszer révén megtekintik a magzatot. A születés utáni kórismézés lehetőségei is komolyan javíthatók ezáltal, így pl. egészen másképen kell a hányást megítélni magas valószínűségi pylorus stenosis előfordulásakor, mint általában.

(iv). Így új, egzaktabb lehetőség kínálkozik a környezeti hatások tanulmányozására. Bizonyára megismerhetők lesznek az egyes polygén rendszereket specifikusan provokáló környezeti ártalmak is. Az elmúlt évben derült ki, hogy az egyik legsúlyosabb pusztítást okozó rendellenesség, az anencephalia-spina bifida esetében a polygén hajlamot feltehetőleg az ivóvíz kalciumhiánya, vagyis lágysága és a burgonyatárolás során kialakuló, a burgonya elfeketedést okozó penész provokálja.

(v). Végül szeretnék rámutatni a multifaktoriális kóreredet legperspektivikusabb aspektusára. Valamely ártalom multifaktoriális kóreredetének igazolása után lehetőség nyílik a nem-beteg, de nagyobb terheltségű személyek felismerésére is. Így pl. a csípőficamos gyermek nem-csípőficamos anyjának

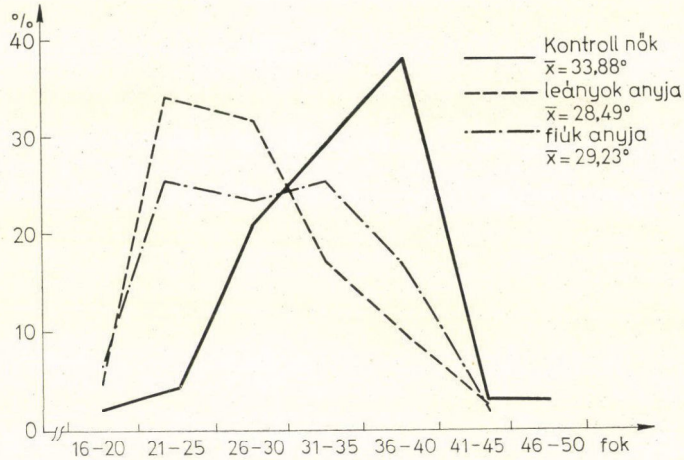
IV. táblázat

Csípőficam

Gyakoriság	Hímnemre	13,61	Nőnemre	42,48	(/1000.)
Örökölhetőség		82		82	(/100.)

Gyermekek				Egészségesek Az utód	
Beteg fiú		Beteg leány		Leány	Fiú
Nem	Igen	Nem	Igen		
Még nem született gyermek					
0	0	0	0	0,0359	0,0103
Már megszületett egy gyermek és ő					
1	0	0	0	0,0345	0,0097
0	1	0	0	0,1715	0,0663
0	0	1	0	0,0322	0,0088
0	0	0	1	0,1356	0,0492
Már megszületett két gyermek és közülük					
2	0	0	0	0,0332	0,0092
1	1	0	0	0,1625	0,0614
1	0	1	0	0,0311	0,0084
1	0	0	1	0,1289	0,0458
0	2	0	0	0,2989	0,1360
0	1	1	0	0,1521	0,0561
0	1	0	1	0,2653	0,1156
0	0	2	0	0,0292	0,0077
0	0	1	1	0,1206	0,0418
0	0	0	2	0,2315	0,0962
Már megszületett három gyermek és közülük					
3	0	0	0	0,0321	0,0088
2	1	0	0	0,1546	0,0572
2	0	1	0	0,0301	0,0080
2	0	0	1	0,1230	0,0428
1	2	0	0	0,2834	0,1257
1	1	1	0	0,1452	0,0525
1	1	0	1	0,2518	0,1070
1	0	2	0	0,0284	0,0074
1	0	1	1	0,1155	0,0393
1	0	0	2	0,2200	0,0894
0	3	0	0	0,3974	0,2017
0	2	1	0	0,2692	0,1169
0	2	0	1	0,3686	0,1809
0	1	2	0	0,1366	0,0484
0	1	1	1	0,2386	0,0993
0	1	0	2	0,3392	0,1606
0	0	3	0	0,0268	0,0069
0	0	2	1	0,1086	0,0362
0	0	1	2	0,2080	0,0827
0	0	0	3	0,3094	0,1410

Szülők				Betegek Az utód	
Az anya beteg Az utód		Az apa beteg Az utód			
Leány	Fiú	Leány	Fiú	Leány	Fiú
0,1766	0,0721	0,2190	0,0943	0,5843	0,3647
0,1635	0,0643	0,2028	0,0842	0,5491	0,3291
0,3453	0,1717	0,3748	0,1908	0,6458	0,4267
0,1503	0,0573	0,1872	0,0755	0,5297	0,3107
0,2992	0,1409	0,3323	0,1613	0,6232	0,4030
0,1528	0,0583	0,1893	0,0762	0,5196	0,3006
0,3193	0,1524	0,3487	0,1710	0,6092	0,3872
0,1413	0,0524	0,1756	0,0688	0,5026	0,2852
0,2773	0,1256	0,3095	0,1448	0,5872	0,3651
0,4708	0,2648	0,4851	0,2750	0,6950	0,4798
0,2991	0,1388	0,3289	0,1572	0,5898	0,3674
0,4329	0,2341	0,4512	0,2470	0,6765	0,4592
0,1311	0,0473	0,1633	0,0623	0,4866	0,2710
0,2589	0,1140	0,2908	0,1326	0,5680	0,3460
0,3935	0,2039	0,4157	0,2190	0,6565	0,4375
0,1438	0,0534	0,1780	0,0697	0,4945	0,2772
0,2979	0,1372	0,3268	0,1550	0,5780	0,3550
0,1336	0,0483	0,1658	0,0633	0,4793	0,2640
0,2592	0,1136	0,2903	0,1316	0,5568	0,3344
0,4383	0,2367	0,4550	0,2486	0,6585	0,4381
0,2801	0,1257	0,3090	0,1431	0,5611	0,3383
0,4029	0,2092	0,4228	0,2231	0,6400	0,4185
0,1245	0,0439	0,1548	0,0577	0,4648	0,2517
0,2431	0,1038	0,2736	0,1211	0,5400	0,3183
0,3664	0,1825	0,3895	0,1979	0,6203	0,3979
0,5609	0,3430	0,5644	0,3446	0,7345	0,5250
0,4171	0,2197	0,4354	0,2326	0,6393	0,4175
0,5310	0,3155	0,5378	0,3200	0,7194	0,5071
0,2636	0,1154	0,2923	0,1322	0,5452	0,3231
0,3823	0,1936	0,4036	0,2081	0,6209	0,3983
0,4991	0,2872	0,5092	0,2944	0,7031	0,4883
0,1164	0,0401	0,1448	0,0527	0,4509	0,2401
0,2282	0,0951	0,2581	0,1115	0,5243	0,3037
0,3468	0,1684	0,3707	0,1840	0,6012	0,3782
0,4654	0,2586	0,4790	0,2683	0,6855	0,4685



12. ábra. A Wiberg-szög megoszlása

általában számottevően sekélyebb az ízületi vápája, mint általában (12. ábra). S számos más példát is említhetnék. Tehát az egészséges emberek polygén terheltségének milyensége és mértéke is kimutatható lesz. S ha mindenki esetében ismerni fogjuk a genetikai terheltség milyenségét és mértékét, valamint ismerni fogjuk a specifikus provokáló tényezőket, akkor az orvostudomány vezéreszméje, a prevenció valóban hatékony lesz. Mert — könnyű belátni —, hogy mindenki minden általi védelme gyakorlatilag megoldhatatlan. De ha tudni fogjuk, hogy ki hajlamos infarktusra, ki diabetesre, ki schizophreniára, ki csípőficamra, és ismerni fogjuk az ezek provokálásában szerepet játszó környezeti hatásokat, akkor a *specifikus* preventio megoldható lesz, és ennek jelentőségét *itt* nem kell hangsúlyozni.