

Otosclerosis

1. rész. Patogenezis

Liktor Balázs dr.¹ ■ Hirschberg Andor dr.¹ ■ Karosi Tamás dr.²

¹Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak,
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Miskolc

Az otosclerosis egy jelenleg is ismeretlen etiológiájú megbetegedés, mely kizárólagosan az emberi temporalis csont oticus kapszulájában mutatható ki. Az elmúlt évtizedekben számtalan etiopatogenetikai faktor lehetséges szerepe merült fel, azonban a legtöbb kísérletet klinikai tünetek alapján diagnosztizált otoscleroticus beteganyagban végezték, amelynek nagyjából egyharmada nem is otoscleroticus eredetű stapesfixáció. Kísérletsorozatainkban szövettani vizsgálat alapján diagnosztizáltuk és stadizáltuk az otoscleroticus betegcsoportot, és ezúton vizsgáltuk a lehetséges patogenetikai tényezőket. Kísérletes munkánkknak köszönhetően mára egyértelmű etiológiai tényezőként tartják számon a kanyaróvírus-fertőzést és a transzformáló növekedési faktor-béta-1 (TGF β 1)-gén rs1800472-SNP-jét, melyeknek ez idáig még nincs terápiás konzekvenciájuk. Továbbá a jelen tanulmányban végigkövetjük az irodalomban fellelhető genetikai és környezeti tényezőket, melyek alapvető szerepet játszhatnak az otosclerosis patogenezisében. *Orv Hetil.* 2018; 159(30): 1215–1220.

Kulcsszavak: genetika, gyulladás, otosclerosis, patogenezis, stapesfixáció

Otosclerosis

1st part. Pathogenesis

Otosclerosis can be found exclusively in the human otic capsule of the temporal bone. Its etiology is still unknown. In the past decades, several potential etiopathogenetic factors have been revealed, however, most studies were based on otosclerotic patients diagnosed by clinical symptoms only. The current experience indicates that one third of this group suffer from non-otosclerotic stapes fixation. In our experimental series, we have diagnosed and classified otosclerotic patients based on histologic examination, and analyzed also the pathogenetic factors. Recent data demonstrate that measles virus and rs1800472 SNP of transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) gene are marked obvious etiologic factors, which have no therapeutic consequences so far. Furthermore, we summarize the genetic and environmental factors to be found in the literature, which may play a fundamental role in the pathogenesis of otosclerosis.

Keywords: genetics, inflammation, otosclerosis, pathogenesis, stapes fixation

Liktor B, Hirschberg A, Karosi T. [Otosclerosis. 1st part. Pathogenesis]. *Orv Hetil.* 2018; 159(30): 1215–1220.

(Beérkezett: 2018. március 29.; elfogadva: 2018. április 20.)

Rövidítések

BMP = (bone morphogenetic protein) csont morfogenetikus fehérje; COL1A1 = az I-es típusú kollagén A1-allélje; COL1A2 = az I-es típusú kollagén A2-allélje; HLA = humánleukocita-antigén; OTSC = az otosclerosis hátterében álló gének; PTH = parathormon; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RANKL = (receptor activator of nuclear factor kappa B

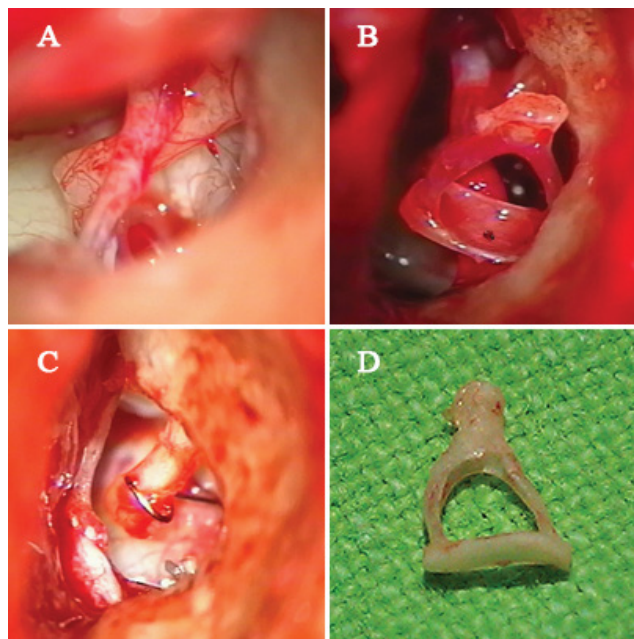
ligand) a receptoraktivátor nukleáris faktor-kappa-B ligandja; RT-PCR = (real-time polymerase chain reaction) valós idejű polimeráz-láncreakció; SNP = (single-nucleotide polymorphism) egyponos nukleotidpolimorfizmus; TGF β 1 = (transforming growth factor beta 1) transzformáló növekedési faktor-béta-1; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa

Az otosclerosis a temporalis csont oticus kapszulájának (a hártvás labyrinthus csontos tokja) góccokban előforduló, gyulladással eredetű csontanyagcsere-zavara. A betegség különlegessége, hogy apró góccok jelennek meg az emberi oticus kapszulában és a vele együtt fejlődő stapesaltpban, továbbá az, hogy mind ez idáig semmilyen más élőlényben nem sikerült otosclerosisszerű csontelváltozást azonosítani. A betegség predilekciós helye a *fissula ante fenestram*: itt a fokozatosan növekvő otoscleroticus fókuszok beszűkítik az ovális ablak fülkáját, ezáltal mechanikailag akadályozzák a stapesaltpat a mozgásban. Az így kialakult stapesfixáció jelentősen gátolja a külső hangingerek belső fülbe jutását, ezzel vezetékes halláscsökkenést hozva létre. Az oticus kapszula egyéb területein létrejött góccok fülzúgáshoz, idegi halláscsökkenéshez és forgó jellegű szédüléshez is vezethetnek [1–4].

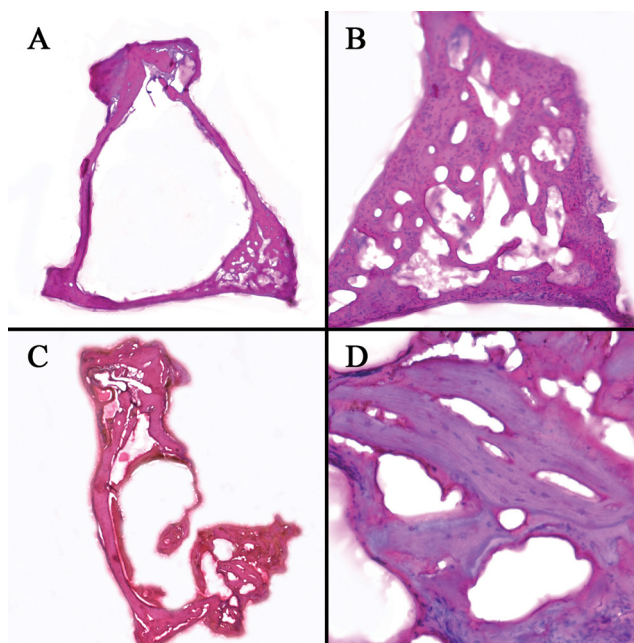
Epidemiológiai tanulmányok alapján a kaukázusi populáció 0,3–0,4%-a szenved halláscsökkenést okozó otosclerosisban, ami a vezetékes hallászavarral élők 18–25%-át jelenti. Érdekességképpen megemlítendő, hogy kórbonctani leletek szerint populációnk 8–11%-ában kimutathatók otoscleroticus góccok, melyek döntő többsége nem okoz tüneteket, így nem is kerül felismerésre. A betegség 3-szor gyakrabban fordul elő nőkben, mint férfiakban [2, 4, 5].

Kutatócsoportunk az irodalomban felmerült etiopatogenetikai tényezők többségével már foglalkozott, így a nemzetközi eredmények mellett saját megfigyeléseinket is bemutatjuk. Az otosclerosisos kutatások a világ minden táján klinikai otoscleroticus beteganyagot (klinikai tünetek alapján diagnosztizált stapesfixáció) vizsgáltak, melyről azóta bebizonyosodott, hogy ezen betegcsoport nagyjából egyharmada nem is otosclerosisos eredetű stapesfixáció. Vizsgálataink alapját egy speciális műtéti megoldás, a stapedectomy jelenti (1. ábra). Ezen műtéti beavatkozás során a páciens fixált stapesét eltávolítjuk, majd az incust egy protézis segítségével kötjük össze a belső fül folyadékterével, hogy ezáltal visszaállítsuk a kívülről jövő hangrezgések bejuthatóságát a belső fülbe. Eme műtéti megoldással visszaadhatjuk a betegek korábban leromlott hallását, továbbá az eltávolított stapesek feldolgozhatóvá és kísérletes módszerekkel vizsgálhatóvá válnak. Ezen szövettanilag verifikált és különböző stádiumokra osztott stapesminták képezik kísérletsorozatunk gerincét.

Az otoscleroticus góccok szövettani vizsgálat (hematoxilín-eozin festés) segítségével négy jól elkülöníthető stádiumra oszthatók a cellularitás mértéke, a vascularisatio foka, az extracelluláris mátrix mennyisége és az osteoblast/osteoclast szám alapján. Az első két stádiumot aktív fázisnak, míg az utolsó kettőt inaktív állapotnak nevezzük (2. ábra). Az aktív stádium igen sejtdús (osteoclastok), bazofil karakterű, melyet kifejezett osteolysis jellemez. Ezzel szöges ellentétben áll az inaktív fázis, amely igen sejtszegény, kiégett eozinofil végállapotnak tekinthető [6, 7].



1. ábra A stapedectomy műtéti megoldásának intraoperatív ábrázolása
A: A hallójáratú börcső leemelve a csontos hallójáratról, így betekintést nyerünk a középfülbe. A látóteret a chorda tympani keresztezi, majd alatta megfigyelhető az incus hosszú szára és a stapes szárai. **B:** A stapesfülkéből egészben kiemelt stapes az eltávolítás közben. **C:** Az így kialakult hallócsontláncolati hiány pótlása tantál drótprotézissel és a belső fül folyadékterének lezárása. **D:** Stapedectomy során egészben eltávolított stapes



2. ábra Stapesminta szövettani vizsgálata hematoxilín-eozin festéssel
A: Teljes stapesminta, melynek elülső pólusában aktív otoscleroticus góc helyezkedik el. **B:** Az aktív góc nagy nyagítással. **C:** Teljes stapesminta, melynek elülső pólusában inaktív otoscleroticus góc azonosítható. A stapes elülső szára beroppan a feldolgozás során. **D:** Az inaktív góc nagy nyagítással ábrázolása

Intenzív kutatások ellenére az otosclerosis mindmáig ismeretlen etiológiájú komplex megbetegedés, melyet feltételezéseink szerint genetikai és környezeti faktorok kifinomult összjátéka vált ki. A továbbiakban ezen patogenetikai tényezőket térképezzük fel.

Genetikai tényezők

Az otosclerosisban szenvedők családi halmozódása régóta elfogadottnak számít, sőt a genetikai determináció legszembetűnőbb bizonyítéka, hogy monozigóta ikrekben a betegség konkordanciája szinte 100%-os. Jelenleg a betegséget autoszomális domináns öröklődésűnek tartják 40–45%-os inkomplett penetranciával. Az inkomplett penetrancia jelensége a betegek egy részénél a betegségasszociált genotípus mellett nem manifesztálódó jelleggel jelenti. Azaz az otosclerosisos esetek csaknem felében az előfordulás sporadikus [2, 8, 9].

Két eltérő stratégiát alkalmaztak az otosclerosis genetikai hátterének felderítésére. A *kapcsoltsági tanulmányok* a betegséget előidéző gén identifikálása érdekében többgenerációs családokat vizsgálnak a genetikai állomány tekintetében. Ily módon mind ez idáig összesen tíz különböző, az otosclerosisos összefüggő lokuszt (OTSC1–10) azonosítottak, azonban sem kiváltó gén, sem ezeknek megfelelő fehérjetermék nem került felismerésre (1. táblázat). Ugyancsak nem sikerült kapcsolatba hozni az otosclerosisos ABO-, MN-, Rh-vércsoport-rendszerekkel sem [4, 9, 10].

1. táblázat | Otosclerosisoshoz köthető lokuszok

Lokusz	Származási ország	Első közlés
OTSC1 (15q25–q26)	India	Tomek és mtsai, 1998
OTSC2 (7q34–q36)	Belgium	Van Den Bogaert és mtsai, 2001
OTSC3 (6p22.3–p21.2)	Ciprus	Chen és mtsai, 2007
OTSC4 (16q21–q23.2)	Izrael	Brownstein és mtsai, 2006
OTSC5 (3q22–q24)	Dánia	Van Den Bogaert és mtsai, 2001
OTSC6 (feltételezett)	n. a.	n. a.
OTSC7 (6q13–q16.1)	Görögország	Thys és mtsai, 2007
OTSC8 (9p13.1–9q21.11)	Tunézia	Bel Hadj Ali és mtsai, 2008
OTSC9 (feltételezett)	n. a.	n. a.
OTSC10 (1q41–q44)	Dánia	Schrauwen és mtsai, 2011

n. a. = nincs adat

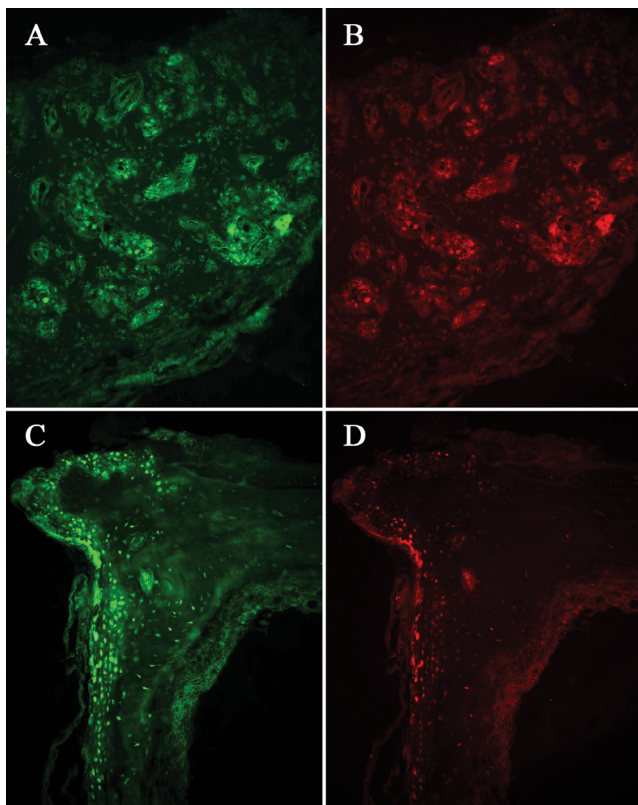
Ezzel szemben az *asszociációs tanulmányok* bizonyos gének és a kismegemelt betegség között keresik a kapcsolatot egy heterogén populációban az évtizedekkel koráb-

ban felállított etiológiai lehetőségek közül. Sokan *autoimmun betegségnek* tartják az otosclerosisos, így joggal merült fel az MHCII-molekula lehetséges patogenetikai szerepe, amelyre mind ez idáig nem sikerült bizonyítékot találni. Érdekes azonban, hogy a HLA-B40 előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult otosclerosisos betegcsoportban, mint egészséges kontrollokban [2].

Az otosclerosis *kollagénhipotézise* szerint a betegség korlátozottan manifesztálódó osteogenesis imperfecta vagy osteoporosis, mely az I-es típusú kollagén A1- és A2-alléljeinek promóter régiójában bekövetkező mutáció miatt alakul ki. Elsőként *McKenna és mtsai* bukkantak rá összefüggésre klinikai otosclerosisban szenvedő páciensek és a COL1A1-mutáció között. A későbbiekben több közlemény jelent meg hasonló eredményekkel ugyancsak klinikai otosclerosisos beteganyagból. Kutatócsoportunk újítása révén kísérletünkben otosclerosisos és nem otosclerosisos stapedalpakat hasonlítottunk össze, melyeket COL1A1- és COL1A2-specifikus immunfluoreszcens festéssel és real-time PCR-rel vizsgáltunk (3. ábra). Festési eljárásunkkal minden stapedalpban normális mennyiségű és homogén eloszlású COL1A1- és COL1A2-expressziót detektáltunk, és real-time PCR-rel patológiás mRNS-transzkripció variánsát nem találtunk. Következésképpen, sikerült megcáfolnunk az otosclerosisos kollagénhipotézisét [11].

Az *embrionális porc reaktiválódása hipotézisének* tisztázása ugyancsak kutatócsoportunkhoz fűződik, ugyanis az otosclerosisos laesióban már évekkor korábban különleges fenotípussal rendelkező osteoclastokat figyeltek meg. *Karosi és mtsai* CD51⁺/CD61⁺ embrionális osteoclastprekursorokat ismertek fel otosclerosisos góccokban, melyek az oticus kapszula mezoderájában kizárólag az embrionális fejlődés 4–6 hetében vannak jelen [12]. Feltételezésünk szerint valamilyen külső környezeti tényező megtartja ezen embrionális sejteket, melyek hosszú évekig perzisztálnak az oticus kapszulában, és fiatal felnőtt korban ugyancsak ismeretlen ok miatt aktiválódnak, és osteolyticus góccokat alakítanak ki. Ezzel szorosan összefügg a BMP-k szerepe, amelyek nemcsak növekedési faktorok, hanem részt vesznek az új csontfelépítésben és a helyreállító mechanizmusokban is. Több tanulmány azonosított emelkedett BMP2, -4 és -7-expressziót klinikai otosclerosisos beteganyagban, melyet eredményeink is megerősítettek. Továbbá elsőként sikerült kimutatnunk a BMP5 szerepét az otosclerosisos etiopatogenezisében. Véleményünk szerint a BMP-k a kezdeti osteolysist követő regeneratív válaszreakcióban játszanak elengedhetetlen szerepet [3, 12, 13].

A *RELN-gén* különböző polimorfizmusai is szóba kerültek, mely extrém nagy méretű extracelluláris mátrixfehérjét kódol, amit reelin-nek neveztek. Több szerző vizsgálta a génpolimorfizmusokat, azonban ellentmondásos eredményekről számoltak be. Korábban ismertett vizsgálati módszerünkkel stapedalpakat immunfluoreszcens módszerrel analizálva reelinfehérje-expressziót



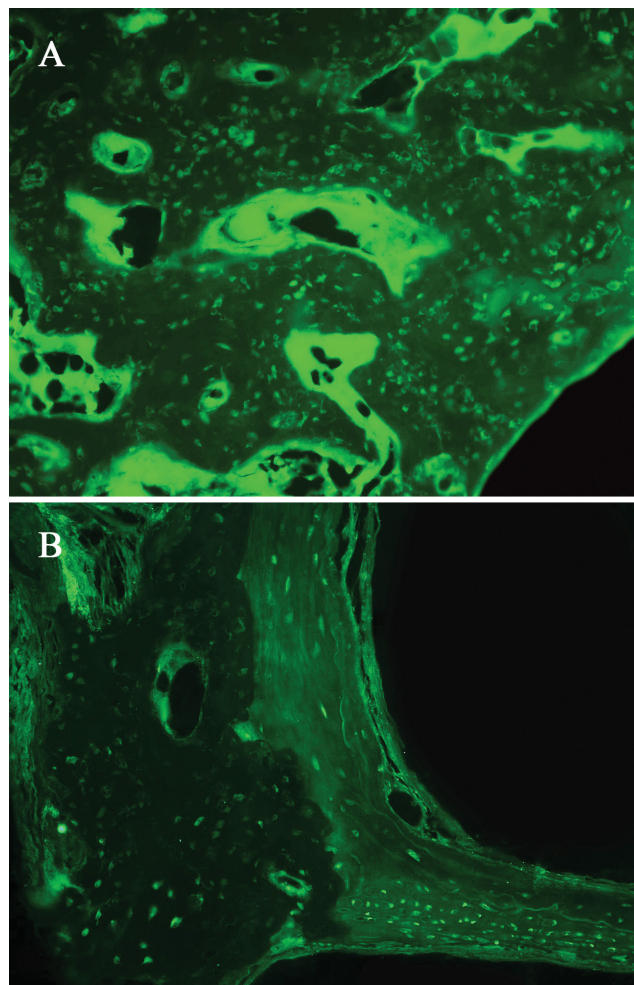
3. ábra COL1A1- és COL1A2-specifikus immunfluoreszcens festés otoscleroticus stapesmintákban

A: COL1A1-specifikus immunfluoreszcens festés aktív otoscleroticus gócban. B: Ugyanezen aktív góc COL1A2-specifikus festése. C: COL1A1-specifikus immunfestés inaktív otoscleroticus gócban. D: Ugyanezen inaktív góc COL1A2-specifikus immunfluoreszcens metszete

nem detektáltunk, és RELN-specifikus mRNS-t sem tudtunk RT-PCR-rel kimutatni [14, 15].

Meglepő módon a *renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer* is belekeveredett az otosclerosis patogenezisébe úgy, hogy ezen rendszer alapvetően az emberi vérnyomás és a vízterek szabályozásának origója. Kimutatták azonban, hogy az angiotenzin-II fokozza a $TNF\alpha$ -expressziót, emellett otosclerosisban a kezdeti gyulladásos szakban kifejezett $TNF\alpha$ -túlprodukciónak mutatható ki, így érthető módon vizsgálat tárgyává vált a RAAS is. Immunfluoreszcens vizsgálataink során nem találtunk kimutatható renin-, angiotenzinkonvertálóenzim-, angiotenzin-II- és angiotenzin-II-receptor-expressziót, így véleményünk szerint a RAAS nem játszik szerepet az otosclerosis patogenezisében [16].

A *TGF β 1* széleskörűen elterjedt citokin, amely jelen van a legtöbb gyulladásos betegség patogenezisében. Francia, belga és holland populációk együttes elemzése mutatott rá, hogy a *TGF β 1*-gén T263I-SNP-je összefüggésben állhat klinikai otosclerosisos beteganyaggal. Az így felfedezett variáns pusztán a 263. aminosavában különbözik a hagyományos *TGF β 1*-fehérjétől, azonban az eredmények szerint az I263-variáns biológiailag aktí-



4. ábra CD46-specifikus immunfluoreszcens festés otoscleroticus stapesmintákban

A: CD46-expresszió aktív otoscleroticus gócban. B: CD46-expresszió inaktív otoscleroticus gócban

vabb a T263-allélnél, ezáltal protektívebben viselkedik az otosclerosis manifesztációjával szemben. Továbbá azt is feltételezik, hogy gátolja az osteoclastogenezist, így akadályozza az aktív fázisban jellemző csontreszorpciót. Kutatócsoportunk nemzetközi kollaboráció keretén belül szövettanilag igazolt otosclerosisos beteganyagot bizonyította, hogy az rs1800472-SNP (a T263I-aminosav-változást ez idézi elő) az otosclerosis egyértelmű etiopatogenetikai tényezője [8, 10, 17–19].

Környezeti tényezők

1986-ban *McKenna és mtsai* otoscleroticus szövetmintában paramyxovírus-nukleokapszidra emlékeztető partikulumokat azonosítottak elektronmikroszkópos vizsgálataik során. Az elmúlt 20 évben kutatócsoportunk releváns mennyiségű stapestalp segítségével igazolta a *kanyaróvírus* egyértelmű jelenlétét otoscleroticus mintákban. Ugyancsak bizonyítékot találtunk a CD46-fe-

hérje (a kanyaróvírus receptora emberi sejteken) előfordulására otoscleroticus stapedalpakban, melyek az utóbbiakban immunfluoreszcens vizsgálattal igen emelkedett CD46-expressziót mutattak aktív és inaktív stádiumban is (4. ábra). Ezenfelül további négy darab otosclerosis specifikus CD46 alternatív splicing variánst azonosítottunk [2, 20–22].

Két tényező is alátámasztja a *nemi hormonok* szerepét a betegség patogenezisében. Epidemiológiai vizsgálatok a világ minden táján 2–3-szoros női dominanciát határoznak meg. Emellett a betegség egyik legjellemzőbb tünete, hogy hormonális változásokra (terhesség, abortusz, laktáció, menopauza, antikoncepciós használata) a halláscsökkenés hirtelen romlással reagál. Így joggal feltételezhető, hogy az ösztrogén-progeszteron-prolaktin rendszer hozzájárul a betegség progressziójához. Az ösztrogén mérsékli az osteoclastaktivitást, és ezen csontlebonthatást végző sejtekben apoptózist indukál. Az ösztrogének és a progesztagének effektív stimulátorai a prolaktinfelszabadulásnak, amely hyperprolactinaemia révén a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenésével jár. Experimentális tanulmányok szerint a prolaktin csökkenti, míg az oszteoprotegerin fokozza a RANKL-termelést. A magasabb prolaktinszintek összefüggnek a terhesség és a laktáció időszakával, ami érthetővé teszi a hormonhatásra romló tendenciát [17, 23].

A *parathormon* (PTH) felel a csontreszorpcióért és a generalizált osteolysisért, miközben antagonizálja a D-vitamin és a kalcitonin balanszírozó szerepét. *Fano és mtsai* otoscleroticus sejt kultúrában jelentősen alacsonyabb PTH-expressziót azonosítottak D₃-vitaminstimulációra a kontrollmintákhoz képest. Következtetésképpen a PTH-ra adott rendellenes sejt válasz közreműködhet az otosclerosisban megjelenő patológiás csontremodellációhoz csökkent receptorexpresszió vagy receptordeszenzibilizáció által. Hasonló eszmefuttatással, az ellenkező hatást kiváltó *kalcitonin* ugyancsak szerepet játszhat az otosclerosis patogenezisében [17, 24].

Brookes és mtsai 47, klinikai otosclerosisban szenvedő páciens D-vitamin-szérumszintjét vizsgálták. Az alanyok 21,7%-ában abnormálisan alacsony 25-hidroxi-D₃-vitamin-értéket azonosítottak a vérplazmában, valamint 33%-nál találtak emelkedett alkalikusfoszfátáz-aktivitást. A rendellenesen alacsony D-vitamin-szinttel rendelkező betegek aktív D-vitamin- és kalciumpótlásának hatására három betegnél szignifikáns hallásjavulást tapasztaltak [25].

Az *A-vitamin* is befolyásolja a csontanyagcserét, mivel az A-hypervitaminosis feltehetőleg osteoclastmediált módon elvékonyítja a csöves csontokat, és fokozza azok fragilitását. Mind ez idáig pusztán szövettényezeteken végzett kutatási eredmények érhetőek el, azonban ezek is meglehetősen ellentmondásosak [26].

A csontanyagcserére ható szerek közül a legszélesebb irodalmi háttérrel mindmáig a *nátrium-fluorid* rendelkezik. A különféle fluoridderivátumok a kóros csontremodelláció potens agonistái, melyek effektíven csökkentik

az osteoclastaktivitást és az osteolysist. *Vartiainen és mtsai* számoltak be arról, hogy a fluoridokban gazdag ivóvizet fogyasztó otoscleroticus betegek hallásküszöbe szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a fluoridszegény csapvizet fogyasztóké. Később ugyanez a munkacsoport publikálta az ivóvíz fluoridtartalmának függetlenségét az otosclerosistól és az alacsony dózisu (1–3 mg) fluoridpótlás hatástalanságát. Egy másik kutatócsoport otoscleroticus betegek nátrium-fluorid-terápiájának hatékonyságát értékelte ki prospektív, kettős vak-, placebokontrollált tanulmányban. Eredményeik szerint a placebo csoport hallása szignifikánsan többet romlott, mint a napi 40 mg fluoriddal aktívan kezeltéké. Az ellentmondásos adatok ellenére úgy tűnik, hogy a nagy dózisu (40–60 mg/nap) fluoridterápia hatékony az otosclerosis kezdeti aktív stádiumában, azonban igen komoly mellékhatások (máj-, vese-, szívelégtelenség) miatt nem terjedt el széles körben a klinikai gyakorlatban [27–30].

Következtetés

Jelenleg úgy gondoljuk, hogy az otosclerosis a temporális csont oticus kapszulájának perzisztáló kanyaróvírusfertőzése, mely megnövekedett CD46-expressziót vált ki az otoscleroticus gócból elhelyezkedő osteoclastokon és endothelsejteken. Feltételezhetően ez a mozzanat indítja el a kóros csontremodelláció folyamatát az embrionális CD51⁺/CD61⁺ osteoclastok reaktivációjával, és vezet a kezdeti aktív stádiumban kifejezett osteolysishez. Ezen korai elváltozásokhoz hozzájárul a TGFβ1 rs1800472-SNP-jének patogenetikai szerepe is, melyet tovább ronthatnak genetikai, hormonális és egyéb környezeti tényezők – ezek együtt állása súlyosbíthatja a betegség lefolyását, és elősegítheti a tünetek minél korábbi megjelenését.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: L. B. kezdeményezte a cikk megírását, elvégezte az irodalomkutatást, megírta a bevezetést és a patogenetikai részeket. H. A. közreműködött az irodalomkutatásban és a bevezetés elkészítésében. K. T. a patogenetikai részek megírásában és a képanyag megszerkesztésében vett részt. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Wiet RJ, Causse JB. Otosclerosis (otospongiosis). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc., Alexandria, VA, 1991.
- [2] Karosi T, Szekanez Z, Sziklai I. Otosclerosis: an autoimmune disease? *Autoimmun Rev*. 2009; 9: 95–101.

- [3] Csomor P, Liktör B, Liktör B, et al. Expression of bone morphogenetic protein 2, 4, 5 and 7 correlates with histological activity of otosclerotic foci. *Acta Otolaryngol.* 2012; 132: 624–631.
- [4] Sziklai I, Batta TJ, Karosi T. Otosclerosis: an organ-specific inflammatory disease with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 1711–1718.
- [5] Karosi T, Kónya J, Petkó M, et al. Two subgroups of stapes fixation: otosclerosis and pseudo-otosclerosis. *Laryngoscope* 2005; 115: 1968–1973.
- [6] Liktör B, Szekanez Z, Batta JT, et al. Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270: 793–804.
- [7] Karosi T, Kónya J, Petkó M, et al. Histologic otosclerosis is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. *Otol Neurotol.* 2005; 26: 1128–1133.
- [8] Ealy M, Smith RJ. The genetics of otosclerosis. *Hear Res.* 2010; 266: 70–74.
- [9] McKenna MJ, Kristiansen AG. Molecular biology of otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007; 65: 68–74.
- [10] Schrauwen I, Van Camp G. The etiology of otosclerosis: a combination of genes and environment. *Laryngoscope* 2010; 120: 1195–1202.
- [11] Csomor P, Liktör B, Liktör B, et al. No evidence for disturbed COL1A1 and A2 expression in otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269: 2043–2051.
- [12] Karosi T, Jókay I, Kónya J, et al. Activated osteoclasts with CD51/61 expression in otosclerosis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1478–1484.
- [13] Schrauwen I, Thys M, Vanderstraeten K, et al. Association of bone morphogenetic proteins with otosclerosis. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 507–516.
- [14] Csomor P, Sziklai I, Karosi T. Controversies in RELN/reelin expression in otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269: 431–440.
- [15] Schrauwen I, Ealy M, Huentelman MJ, et al. A genome-wide analysis identifies genetic variants in the *RELN* gene associated with otosclerosis. *Am J Hum Genet.* 2009; 84: 328–338.
- [16] Liktör B, Csomor P, Szász CS, et al. No evidence for the expression of renin-angiotensin-aldosterone system in otosclerotic stapes footplates. *Otol Neurotol.* 2013; 34: 808–815.
- [17] Karosi T, Sziklai I. Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otolaryngol.* 2010; 267: 1337–1349.
- [18] Thys M, Schrauwen I, Vanderstraeten K, et al. The coding polymorphism T263I in TGF- β 1 is associated with otosclerosis in two independent populations. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: 2021–2030.
- [19] Sommen M, Van Camp G, Liktör B, et al. Genetic association analysis in a clinically and histologically confirmed otosclerosis population confirms association with the TGF- β 1 gene but suggests an association of RELN gene with a clinically indistinguishable otosclerosis-like phenotype. *Otol Neurotol.* 2014; 35: 1058–1064.
- [20] McKenna MJ, Mills BG, Galey FR, et al. Filamentous structures morphologically similar to viral nucleocapsids in otosclerotic lesions in two patients. *Am J Otol.* 1986; 7: 25–28.
- [21] Karosi T, Szalmás A, Csomor P, et al. Disease-associated novel CD46 splicing variants and pathologic bone remodeling in otosclerosis. *Laryngoscope* 2008; 118: 1669–1676.
- [22] Liktör B, Csomor P, Karosi T. Detection of otosclerosis-specific measles virus receptor (CD46) protein isoforms. *ISRN Otolaryngol.* 2013; 2013: 479482.
- [23] Horner KC. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule – an overview. *Hear Res.* 2009; 252: 56–60.
- [24] Fano G, Venti-Donti G, Belia S, et al. PTH induces modification of transductive events in otosclerotic bone cell cultures. *Cell Biochem Funct.* 1993; 11: 257–261.
- [25] Brookes GB. Vitamin D deficiency and otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985; 93: 313–321.
- [26] Hu L, Lind T, Sundqvist A, et al. Retinoic acid increases proliferation of human osteoclast progenitors and inhibits RANKL-stimulated osteoclast differentiation by suppressing RANK. *PLoS ONE* 2010; 5: e13305.
- [27] Colletti V, Fiorino FG. Effect of sodium fluoride on early stages of otosclerosis. *Am J Otol.* 1991; 12: 195–198.
- [28] Vartiainen E, Vartiainen J. The effect of drinking water fluoridation on the natural course of hearing in patients with otosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 1996; 116: 747–750.
- [29] Vartiainen E, Vartiainen T. Effect of drinking water fluoridation on the prevalence of otosclerosis. *J Laryngol Otol.* 1997; 111: 20–22.
- [30] Bretlau P, Salomon G, Johnsen NJ. Otospongiosis and sodium fluoride. A clinical double-blind, placebo-controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis. *Am J Otol.* 1989; 10: 20–22.

(Liktör Balázs dr.,
Budapest, Diós árok 1–3., 1125
e-mail: balazsliktor@gmail.com)

„*Musica abscondita nullius est rei.*” (Gellius)
(Semmit sem ér a zene, melyet senki sem hall.)