

Ajak- és szápadhasadékkal született magyar gyermekek klinikai jellemzői és kognitív funkciói

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Sándor-Bajusz Kinga Amália

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József

Pszichiátriai program (B-1/2012)

Témavezető: Prof. Dr. Csábi Györgyi.

Programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás



Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

Absztrakt	3
Rövidítések	4
Bevezetés	5
Eredeti publikációk listája.....	6
I. tanulmány	6
II. tanulmány	6
III. tanulmány.....	6
Célkitűzések.....	6
I. tanulmány	7
Anyag és módszer	7
<i>Résztevők.....</i>	<i>7</i>
<i>Adatgyűjtés és statisztikai elemzések</i>	<i>7</i>
Eredmények	7
<i>Szindrómák és hasadéktípusok.....</i>	<i>7</i>
<i>Módosított kezelési algoritmus.....</i>	<i>7</i>
II. tanulmány	8
Anyag és módszer	8
<i>Résztevők.....</i>	<i>8</i>
<i>Módszer.....</i>	<i>8</i>
<i>Statisztikai elemzés</i>	<i>9</i>
Eredmények	10
<i>Gyermek viselkedési Kérdőív önjellemző változat eredményei.....</i>	<i>11</i>
<i>A gyermekek demográfiai adatai</i>	<i>11</i>
<i>Hasadék állapot</i>	<i>11</i>
<i>Pszichiátriai előzmények és tanulmányi teljesítmény.....</i>	<i>13</i>
<i>Terhesség és fejlődési előzmények</i>	<i>13</i>
<i>A szülők demográfiai adatai</i>	<i>13</i>
<i>Pszichiátriai és tanulmányi előzmények.....</i>	<i>14</i>
<i>Kognitív működés.....</i>	<i>14</i>
<i>A hasadékos csoport alcsoport-elemzése</i>	<i>14</i>
<i>A szülők szocioökonómiai státusza és a gyermekek kognitív teljesítménye.....</i>	<i>15</i>
<i>Beszéd- és nyelvterápia és az IQ pontszám.....</i>	<i>15</i>
III. tanulmány.....	17
Anyag és módszer	17
<i>Anyag</i>	<i>17</i>
<i>Adatbázis keresések</i>	<i>17</i>
<i>Tanulmányok kiválasztása és az adatok kinyerése.....</i>	<i>17</i>
<i>Statisztikai elemzés</i>	<i>18</i>

Eredmények	18
<i>Szisztematikus irodalmi áttekintés</i>	18
<i>Elfogultsági kockázat</i>	19
<i>Metaanalízisek</i>	19
<i>Globális méréseket vizsgáló tanulmányok</i>	19
<i>A regionális méréseket vizsgáló tanulmányok</i>	19
<i>A mentális és kognitív működést vizsgáló tanulmányok</i>	19
<i>Alcsoportelemzés</i>	19
Az új eredmények összefoglalása	21
I. tanulmány	21
II. tanulmány	21
III. tanulmány	22
Jövőbeli lehetséges kutatási irányok	23
Következtetések	24
Saját publikációk listája	25
A doktori értekezéshez kapcsolódó publikációk	25
A doktori értekezéssel kapcsolatos konferencia absztraktok	26
Egyéb publikációk	27
Köszönetnyilvánítás	28

Absztrakt

Az ajak- és szápadhasadék a koponya- és az arc leggyakoribb veleszületett rendellenessége. Az etiológia alapján szindrómás és nem szindrómás ajak-és szápad hasadékot különíthetünk el. E betegek optimális klinikai ellátását multidiszciplináris team munka és hosszú távú kezelési terv biztosítja, amelyben a jól időzített műtéti beavatkozások élveznek prioritást. Mind a szindrómás, mind a nem szindrómás esetekben a defektus további egészségügyi állapotokkal és/vagy a mentális zavarok magasabb kockázatával jár együtt, ami tovább nehezíti e betegek általános ellátását. Jelen vizsgálatunk célja az ajak- és szápadhasadékkal született gyermekek klinikai és mentálhigiénés állapotának, valamint a betegség kimenetelének elemzése volt, melyet három aspektusból vizsgáltunk: (1) a genetikai szindrómák hatásának értékelése a hasadékjavító műtétek algoritmusára, (2) a nem szindrómás ajak- és szápadhasadékkal született gyermekek azon alcsoportjának azonosítása, akiknél fennáll az idegfejlődési zavar kockázata, és (3) az ajak-és szápad hasadékkal született egyének és kontrollok agyszerkezeti különbségeiről rendelkezésre álló bizonyítékok összegzése.

Rövidítések

ADHD: Figyelemhiányos hiperaktivitási zavar

CBCL: Gyermekviselkedési Kérdőív (Child Behavioral Checklist)

CL: ajakhasadék

CLP: ajak- és szájpadhasadék

CP: szájpadhasadék

FSI: Feldolgozási sebesség index

FTT: Folyamatos teljesítményfeladat

IQ: Intelligenciahányados (intelligence quotient)

MD: Átlagos eltérés (mean difference)

MMI: munkamemória-index

MRI: Mágneses rezonancia képalkotás

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man adatbázis

PKI: Perceptuális következtetési index

PRS: Pierre Robin szindróma

SD: Standard deviáció

SÖS: Szocioökonómiai státusz

TOL: London torony

Tt-IQ: Teljes teszt IQ

VMI: Verbális megértési index

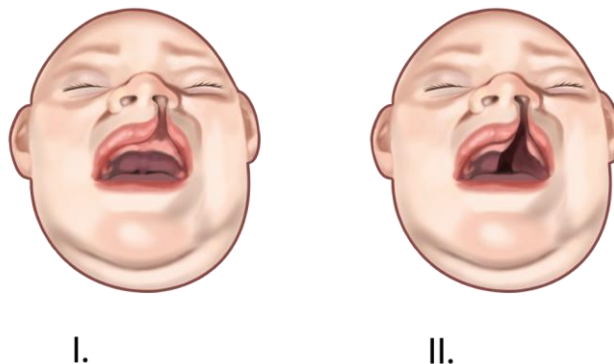
VRONY: Magyar Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

WISC-IV: Wechsler Gyermek Intelligenciateszt

(Wechsler Intelligence Scale for Children), negyedik kiadás

Bevezetés

Az ajak- és szájpadhasadék egyike a leggyakoribb veleszületett fejlődési rendellenességeknek. Az etiológia alapján elkülöníthetünk szindrómás és nem szindrómás variánsokat. Attól függően, hogy milyen kiterjedésű a defektus, beszélhetünk ajakhasadékról (CL), szájpadhasadékról (CP), valamint kombinált ajak- és szájpadhasadékról (CLP). A hasadékkal született gyermekek optimális klinikai ellátását multidiszciplináris team végzi, amely biztosítja az egyénre szabott hosszú távú kezelési tervet. A szakemberek, köztük gyermeksebészek, száj- és maxillofaciális sebészek, plasztikai sebészek, fogorvosok, fül-orr-gégészek, és logopédusok szorosan együttműködnek, hogy összehangolt és jól időzített terápiás beavatkozásokat nyújtsanak ezeknek a gyermekeknek. A Pécsi Tudományegyetem Multidiszciplináris Hasadék Munkacsoportja (a továbbiakban Pécsi Hasadék Munkacsoport, PHM) országos centrumként, több mint 25 éves tapasztalattal rendelkezik ezen betegcsoport kezelésében. A klinikai tapasztalatok és a kutatási eredmények megerősítik, hogy a szindrómás és a nem szindrómás hasadékos rendellenességgel született gyermekek két különböző betegcsoportot képviselnek, amelyek klinikailag különböznek etiológia, súlyosság, a kezelés időzítése és a prognózis tekintetében. A szindrómás hasadékkal született gyermekeknél gyakran további komplikációk jelentkeznek (táplálási és légzési nehézségek, súlygyarapodás elmaradása), mely tényezők befolyásolják a hasadék javító műtétek időzítését, így a nem szindrómás hasadékok esetében alkalmazott hasadékjavító műtéti protokollt gyakran megváltoztatják a szindrómás betegekénél. A nem szindrómás hasadékkal született gyermekeknél az átlagpopulációhoz képest nagyobb a későbbi neuropszichiátriai zavarok kockázata. Ezt a magasabb kockázatot korábban secunder módon kialakuló, több krónikus stresszor együttes hatásával magyarázták, beleértve az ismétlődő hasadékjavító műtéteket, az esztétikai és funkcionális következményeket. Az utóbbi évek kutatási eredményei azonban igazolták, hogy a fejlődési defektus nemcsak az arc, hanem az agy struktúráit is érinti, ez alapján az MRI-vel beazonosított agyszerkezeti eltérések a korai fejlődési folyamatok elsődleges diszfunkcióját okozzák, mely magyarázza a neuropszichiátriai zavarok előfordulásának nagyobb kockázatát.



1 ábra. A hasadékok típusai. I: egyoldali ajakhasadék, II: egyoldali kombinált ajak- és szájpadhasadék.

Eredeti publikációk listája

I. tanulmány

Sándor-Bajusz KA, Maros TB, Olasz L, Sándor GK, Hadzsiev K, Vástyán AM. The Influence of Genetic Syndromes on the Algorithm of Cleft Lip and Palate Repair - A Retrospective Study. *Ann Maxillofac Surg.* 2021 Jul-Dec;11(2):270-273. doi: 10.4103/ams.ams_77_21.

II. tanulmány

Sándor-Bajusz KA, Dergez T, Molnár E, Hadzsiev K, Till Á, Zsigmond A, Vástyán A, Csábi G. Cognitive functioning and clinical characteristics of children with non-syndromic orofacial clefts: Egy eset-kontroll vizsgálat. *Frontiers in Psychology.* 2023 Feb 28;14:1115304. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1115304.

III. tanulmány

Sándor-Bajusz KA, Sadi A, Varga E, Csábi G, Antonoglou GN, Lohner S. The Brain in Oral Clefting: A Systematic Review with Meta-Analyses. *Frontiers in Neuroanatomy.* 2022 Jun 10;16:863900. doi: 10.3389/fnana.2022.863900.

Célkitűzések

Értekezésem célja az ajak- és szájpadhasadékkal született gyermekek klinikai és mentális kimenetelének elemzése volt.

Az első vizsgálat célja a magyar szindrómás hasadékos betegek azonosítása és annak értékelése, hogy genetikai szindrómájuk hogyan befolyásolja a hasadékjavító műtétek algoritmusának időzítését.

A második vizsgálat célja a nem szindrómás hasadékos magyar gyermekek azon alpopulációjának azonosítása, akiknél fennáll az idegfejlődési zavar kockázata a fejlődési előzmények és a kognitív funkciók felmérésével.

A harmadik vizsgálat célja a nem szindrómás ajak- és szájpadhasadékkal született egyének és az egészséges egyének agyszerkezeti különbségeiről rendelkezésre álló bizonyítékok összegzése.

I. tanulmány

Anyag és módszer

Résztvevők

A Pécsi Hasadékos Munkacsoport által 1999 januárja és 2015 decembere között kezelt szindrómás és nem szindrómás CLP-s betegek adatait retrospektív módon elemeztük. A vizsgálatba való bekerüléshez minden beteg részletes klinikai dokumentációjára szükség volt, beleértve a genetikai és az epidemiológiai adatokat.

Adatgyűjtés és statisztikai elemzések

Az adatokat retrospektív módon, személyes azonosító adatok nélkül gyűjtöttük. Az adatgyűjtést a Veleszületett Rendellenességek Országos Felügyelete és Nyilvántartása (VRONY) engedélyezte. A Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta a kutatást. A vizsgálatban elvégzett valamennyi eljárás a 2013-ban felülvizsgált 1964-es Helsinkii Nyilatkozatban megadott etikai normáknak megfelelően történt.

A genetikai szindrómák azonosítására az Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) adatbázist használtuk. Az epidemiológiai adatokat a VRONY-tól szereztük be. Kiemelt jelentőséget tulajdonítottunk a betegek szindrómás jellemzőire és a hozzájuk kapcsolódó anomáliákra. A CL és/vagy CLP javítás időzítését rögzítettük, és összehasonlítottuk a nem szindrómás hasadékbetegeknél alkalmazott algoritmussal. Felsoroltuk és kategorizáltuk a hasadékkal nem összefüggő műtétek vagy beavatkozások típusát és időpontját. A tanulmány leíró statisztikát használt, amely a műtéti beavatkozások, a bemutatott szindrómák és a vizsgálatban résztvevők százalékos arányaiból és gyakoriságából állt.

Eredmények

Szindrómák és hasadéktípusok

A vizsgálat során 1999 és 2015 között összesen 607 beteget kezelt a Munkacsoport. A betegek közül 25 gyermeknél (4,1%) volt társuló anomália, és 16 betegnél (2,6%) egy adott azonosítható szindrómát figyeltek meg. Tíz fiú (60%) és hat (40%) lány volt a szindrómás CLP-csoportból. A szindrómás hasadékos betegek többsége CP-vel született (n = 13, 81%). Hét különböző genetikai szindróma és egy szekvencia volt jelen a vizsgálatban. A Pierre Robin-szekvencia fordult elő a leggyakrabban, a kohorsz 50%-át tette ki. A kohorszban megfigyelt egyéb szindrómák a következők voltak: Smith-Lemli-Opitz-szindróma, Dandy-Walker-szindróma, DiGeorge-szindróma, Ectrodactylia-ectodermalis dysplasia-clefting-szindróma, Treacher Collins-szindróma, Turner-szindróma és Weissenbacher-Zweymüller-szindróma.

Módosított kezelési algoritmus

A PHM által a nem szindrómás hasadékok kezelésében alkalmazott kezelési algoritmus a 16 szindrómás beteg közül 13 esetében (81%) módosításra szorult. A szindrómás betegeknél jelentős késések voltak a szájpádlás korrekciójának az időzítésében. Két szindrómás betegnél a szájpadzárást jóval később, négyéves korban végezték el. Ezenkívül 15 betegnél további műtéteket végeztek a szindrómák és a kapcsolódó egészségügyi állapotok, köztük a szív- és urogenitális

betegségek miatt. Ezek a műtétek szükségszerűen elsőbbséget élveztek a hasadék helyreállításával szemben. Három PRS-es betegnél volt szükség légcsőmetszésre. CLP miatt hat betegnél (37,5%) volt szükség másodlagos műtétekre. A beszédjavító műtétek vagy a garatplasztika és a tympanosztómias tubusok behelyezése voltak a leggyakoribb másodlagos műtétek, melyekre főként a PRS betegeknel volt szükség.

II. tanulmány

Anyag és módszer

Résztvevők

A Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján végeztünk esetkontrollos vizsgálatot 2020 júliusa és 2022 márciusa között. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága jóváhagyta (engedélyszám: 7967-PTE 2020), és a Helsinki Nyilatkozat elvei szerint végeztük. Minden résztvevő, nem szindrómás hasadékkal született gyermek a PHM betege volt. Klinikai genetikusok a kutatásban szereplő, minden résztvevőt megvizsgáltak, hogy kizárják a további veleszületett rendellenességek és/vagy az azok alapjául szolgáló szindrómák jelenlétét. A kontrollcsoportokat Baranya megyéből toboroztuk, így általános és középiskolákból, valamint a közösségi médiában közzétett hirdetések révén. A hasadékos csoport befogadási kritériumai a következők voltak: a hasadék nem szindrómás formáival született, 6-16 éves gyermekek, akiknek az IQ-ja ≥ 70 volt. A hasadék akkor minősült nem szindrómásnak, ha a hasadék az egyetlen fejlődési rendellenesség volt, további fizikai vagy fejlődési rendellenességek nélkül. A kontrollok felvételi kritériumai a következők voltak: OFC nélkül született, egészséges, 6-16 éves és $\text{IQ} \geq 70$ -nel rendelkező gyermekek.

Módszer

A vizsgálat három fázisból állt, beleértve a retrospektív klinikai adatok gyűjtésére szolgáló kérdőíveket, valamint a végrehajtó funkciók és az intelligenciahányados (IQ) felmérésére szolgáló pszichometriai eszközöket. Kezdetben minden pszichometriai tesztet a helyszínen töltöttünk ki. A vizsgálatot az akkoriban zajló COVID-19 világjárványhoz kapcsolódó korlátozások miatt online platformra alakítottuk át. A személyesen kitöltendő méréseket (IQ-teszt) egy későbbi időszakra halasztottuk, amint a járványhelyzet javult.

A Gyermekviselkedési Kérdőív (Child Behavior Checklist, CBCL) magyar változatát használtuk a gyermekek és serdülők viselkedési és érzelmi problémáinak szűrésére. A vizsgálatához szülői kérdőívet dolgoztunk ki a demográfiai adatok gyűjtésére. Ez a kérdőív tartalmazta a szülés előtti és utáni anamnézist, a születés, a motoros- és nyelvi fejlődés, az iskolai végzettség, a korábbi pszichiátriai kezelés, valamint a szomatikus és neuropszichiátriai rendellenességek adatait. A szülők szocioökonómiai (SÖS) adatait is összegyűjtöttük, beleértve a szülők életkorát, iskolai végzettségét és foglalkoztatási státuszát. A szülőket kikérdeztük a neuropszichiátriai rendellenességek és/vagy korábbi pszichiátriai kezelések esetleges családi előzményeiről is.

Négy számítógépes tesztet használtunk a végrehajtó funkció fő területeinek felmérésére. Valamennyi tesztet a Psyway magyar pszichometriai weboldal biztosította, és valamennyi teszt standardizált és normareferenciával rendelkezik. (PsyWay, 2020). A WISC-IV hivatalos magyar változatát (Nagyné Réz et al., 2007) használtuk a teljes skálájú IQ mérésre, amely fontos volt a végrehajtó működés értékeléséhez.

Statisztikai elemzés

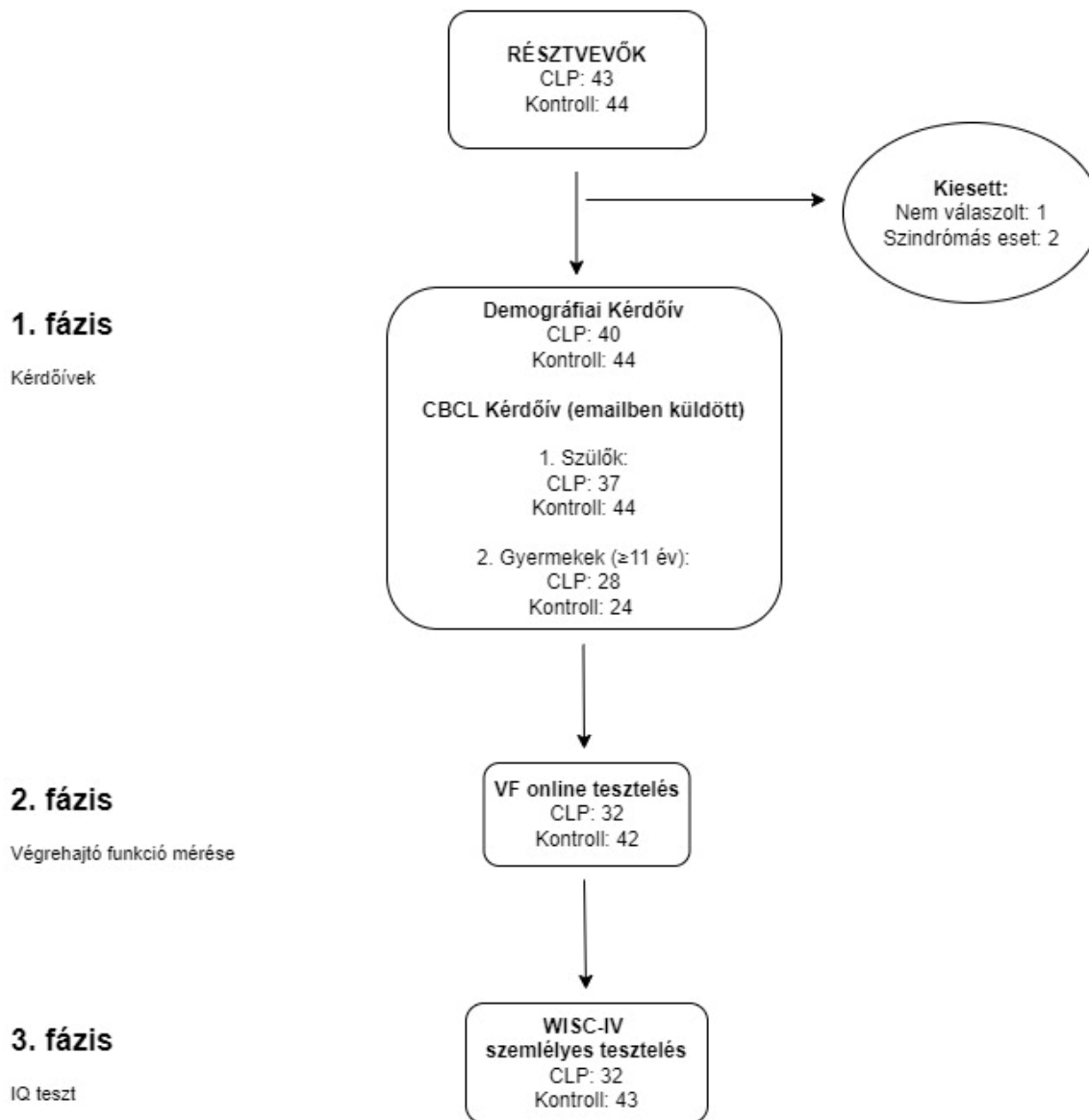
A statisztikai elemzést az IBM SPSS Statistics 28 szoftver segítségével végeztük. Leíró statisztikai elemzést végeztünk. Az elemzés elsődleges célja az volt, hogy összehasonlítsuk a végrehajtó funkciókat vizsgáló kognitív tesztek (London Tower, Stroop, Corsi és Folyamatos Teljesítményteszt), az IQ (WISC-IV), a CBCL kérdőív (Child Behavior Checklist) és a demográfiai paraméterek eredményeinek különbségeit a két vizsgálati csoport között.

A szülők foglalkozási státuszát a következőképpen osztályoztuk: alkalmazott, nem alkalmazott vagy nyugdíjas. A szülők iskolai végzettségét kezdetben alapfokú, középfokú (felső középiskola) és felsőfokú végzettségűek csoportjába soroltuk. Később ezeket a szinteket a statisztikai erő növelése érdekében magasabb (felső középfokú, főiskolai vagy egyetemi) vagy alacsonyabb (általános iskolai, alsó középfokú) végzettségi szintek szerint csoportosítottuk.

A nyers pontszám a fent felsorolt kognitív tesztek és a CBCL kérdőív méréséből származó, nem transzformált pontszám. A nyers pontszámokat egy T-pontszám skálává alakítottuk át, amely normál eloszlást feltételez, átlag = 50 és szórás = 10 értékkel. Az összes pszichometriai teszt T-pontszámát átlag \pm standard deviációként (szórás, SD) fejeztük ki. A hasadék- és kontrollcsoportok kategorikus adatait kontingencia táblázatok és a chi-négyzet vagy Fischer-teszt segítségével elemeztük. A kvantitatív változók esetében kétoldalas, független mintákon alapuló Student's t-próbát alkalmaztunk. A Welch-tesztet alkalmaztuk azokban az esetekben, amikor a variancia nem volt homogén. A több mint két csoport közötti különbség tesztelésére (pl. a hasadék típusa alapján végzett elemzés esetén) varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk. Ezek a változók normális eloszlást követtek. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értékben állapítottuk meg. A hatásméreteket két független csoport esetén Cohen d értékeként, ANOVA teszt esetén η^2 értéként, Chi-négyzet teszt esetén pedig ϕ értéként határoztuk meg (Coe, 2002).

Eredmények

A vizsgálatba 43 nem szindrómás hasadékos gyermeket és 44 kontroll gyermeket vontunk be. A kórtörténetben két szindrómás hasadékos esetet találtunk, ezeket a résztvevőket kizártuk a vizsgálatból. A hasadék-csoportból egy résztvevő elveszett a nyomon követés során. A vizsgálat 84 résztvevőjének adatait több fázisban elemeztük (2. ábra).



2. ábra. A vizsgálat szakaszai: Az elemzések három szakaszra oszlottak. A résztvevők számát az egyes fázisoknál adjuk meg (CLP: ajak- és/vagy száypadhasadék-csoport, EF: végrehajtó funkció, IQ: Intelligence Quotient) (Sándor-Bajusz, Dergez, Molnár, et al., *Frontiers in Psychology*, 2023).

Gyermek viselkedési Kérdőív önjellemző változat eredményei

A CBCL kérőív önjellemző változat két dimenziója mutatott szignifikáns különbséget a csoportok között: A hasadékos-csoport esetében nagyobb arányban számoltak be az affektív problémák tüneteiről ($d=0,24$), míg a kontrollcsoport tagjai nagyobb arányban számoltak be az externalizációs ($d=0,65$), szomatikus ($d=0,21$), figyelem ($d=0,33$), oppozíciós ($d=0,56$) és viselkedési problémák ($d=0,37$) tüneteiről. A kontrollok szülei a CBCL minden skáláján gyakoribb tünetekről számoltak be, mint a hasadékos-csoport szülei, kis hatásméretekkel.

A gyermekek demográfiai adatai

Hasadék állapot

A hasadék három altípusa volt jelen a hasadékos csoportban: Az ajak- és szápadhasadék (CLP) 45%-ban, az ajakhasadék (CL) 37,5%-ban és a szápadhasadék (CP) 17,5%-ban fordult elő. A bal oldali (32,5%) és a kétoldali (32,5%) hasadékok voltak a leggyakoribbak. Összességében a hasadékos csoport 29,16%-a nyilatkozott a korrigált hasadékaról. A hasadékos csoport minden résztvevőjének korrigált hasadéka volt, és e gyermekek közül egyiknek sem volt tartós halláscsökkenése. A hasadékos csoport több mint felét fiúk képviselték (56,6%), míg a kontrollcsoportban több volt a lány résztvevő (67,7%, $p = 0,031$, $\phi = 0,24$). A hasadékos csoport és a kontrollok életkora között nem volt szignifikáns különbség (1. táblázat).

1. táblázat. A vizsgált csoportok demográfiai adatai. Az adatokat átlagok és standard deviációk (SD) formájában adtuk meg. A résztvevők száma minden egyes változóhoz meg van adva (n). Az egyes méréseknél egységeket adunk meg. Az össztanulmányi átlagot a Magyarországon használt 5 pontos osztályzati rendszer szerint adtuk meg, amely az 1= elégtelen, a 2= elégséges, 3= közepes, 4= jó, és 5= jeles. SÖS= szülői szociökönómiai státusz (*Sándor-Bajusz, Dergez, Molnár et al., Frontiers in Psychology, 2023*).

Változó	Hasadékos csoport (átlag ± SD)	n	Kontroll csoport (átlag ± SD)	n	p érték	Cohen d
Kor	12.00±2.62	39	11.77±2.63	44	0.69	0.09
Oktatás						
Tanév	6.17±2.38	39	6.06±2.75	44	0.99	0.04
Össztanulmányi átlag	4.45±0.51	38	4.46±0.58	43	0.95	0.02
Születés						
Születés hete	38.97±2.19	39	39.20±1.62	44	0.59	0.12
APGAR pontszám 1	8.88±0.62	36	8.97±0.52	41	0.58	0.16
APGAR pontszám 2	9.77±0.59	36	9.97±0.15	41	0.031*	0.48
Születési súly (g)	3414.87±614.58	39	3488.31±618.23	44	0.59	0.12
Születési magasság (cm)	51.76±4.08	38	50.43±3.32	44	0.11	0.36
Fejkörfogat (cm)	34.75±1.51	16	34.43±1.90	30	0.57	0.19
Motoros fejlődés						
Forgás (hónap)	3.97±0.93	39	4.17±1.02	40	0.37	0.20
Ülés (hónap)	6.50±1.55	38	7.29±2.00	41	0.06	0.44
Mászás (hónap)	8.61±1.74	38	8.47±1.80	41	0.73	0.08
Járás (hónap)	11.88±1.38	39	12.02±1.64	43	0.68	0.09
Szobatisztaság (év)	2.71±0.84	39	2.34±0.54	42	0.008*	0.53
Beszédfejlődés						
Első szavak (hónap)	15.00 ±7.65	39	13.50±4.83	37	0.53	0.23
Tő-mondatok (hónap)	24.43±9.77	38	19.52±6.11	34	0.039*	0.60
Összefüggő mondatok (év)	2.50±0.75	38	2.22±0.59	38	0.055	0.41
Szülői SÖS						
Graviditás	2.44±1.37	39	2.66±1.94	44	0.99	0.13
Anya kora	42.79±4.43	39	44.67±4.57	43	0.063	0.42
Apa kora	45.71±5.06	39	48.13±5.24	43	0.037*	0.47

Pszichiátriai előzmények és tanulmányi teljesítmény

A pszichiátriai rendellenességek nagyobb arányban szerepeltek a hasadékosok csoportban (15%), mint a kontrollcsoportban (4,5%; $p = 0,14$, $\phi = 0,18$). A hasadékos csoport gyakrabban részesült korábbi pszichiátriai terápiában (15%), mint a kontrollok (0%; $p = 0,009$, $\phi = 0,29$). A pszichiátriai diagnózisok a következők voltak: ADHD (50%), borderline személyiségzavar (12,5%), tanulási zavar (12,5%), depresszió (12,5%) és szorongásos zavar (12,5%). A hasadékos csoportba tartozó gyermekek gyakrabban igényeltek támogatást a tanulás, a pszichológiai és a fizikai jóllét vonatkozásában, mint a kontrollcsoport tagjai ($p < 0,001$, $\phi = 0,49$), különösen gyakori volt a logopédiai fejlesztés ($p < 0,001$, $\phi = 0,51$). Összességében a kontrollok 4,5%-a számolt be pszichiátriai betegségről, amely diszlexiát (50%) és ADHD-t (50%) foglalt magában.

Az óvodai beilleszkedés szignifikánsan nehezebb volt a hasadékos csoport számára a kontrollcsoportéhoz képest ($p = 0,025$, $\phi = 0,26$). Mindkét vizsgálati csoport jól teljesített később az óvodában ($p = 0,96$, $\phi = 0,005$). A hasadékos csoport gyermekei gyakrabban részesültek Szakértői Bizottság által biztosított vizsgálatokban, mint a kontrollok ($p < 0,001$, $\phi = 0,49$). A hasadékos csoport résztvevői gyakrabban igényeltek külön tantervet, mint a kontrollok ($p = 0,016$, $\phi = 0,29$). Az általános iskolai osztályismétlések arányában nem volt különbség a hasadékosok és a kontrollok között ($p = 0,60$, $\phi = 0,073$). Az össztanulmányi átlagban nem figyeltünk meg különbségeket; mind a hasadékos csoport mind a kontroll csoport jó átlagot értek el az adott tanévben (1. táblázat).

Terhesség és fejlődési előzmények

Minden résztvevő gyermek komplikációmentes szüléssel, időre született. Az 5 perces Apgar-pontszám alacsonyabb volt a hasadékos csoportban ($p = 0,031$, $d = 0,48$, 1. táblázat). A terhességek teljes számát, valamint a természetes és császármetszéses szülést illetően nem volt különbség ($p = 0,63$, $\phi = 0,05$). A szülés hetében, a fejkörfogatban és a születési súlyban nem volt különbség a két vizsgálati csoport között (1. táblázat). A születés utáni egészségügyi ellátás szükségessége nem különbözött a hasadékos és a kontroll csoportok között (légzéstámogatás, surfactant terápia, fototerápia, antibiotikumok és transzfúzió; $p = 0,23$, $\phi = 0,13$).

A hasadékos csoport anyái gyakrabban számoltak be táplálkozási ($p = 0,007$, $\phi = 0,29$) és hallási ($p < 0,001$, $\phi = 0,51$) nehézségekről. A hasadékos csoportban a motoros készségek (forgás, ülés) később fejlődtek, mint a kontrolloknál, a hatásméretük azonban kicsik voltak (1. táblázat). A hasadékos csoport idősebb korban vált szobatisztává, mint a kontrollok ($p = 0,008$, $d = 0,53$, lásd 1. táblázat). A hasadékos csoport szülei arról számoltak be, hogy gyermekeik később tudtak tömondatokat alkotni ($p = 0,039$, $d = 0,60$, 1. táblázat). Az első szavakat és összefüggő mondatokat is később mutatták a fejlődés során a hasadékos csoport gyermekei (1. táblázat).

A szülők demográfiai adatai

A kontrollcsoport szülei a vizsgálat időpontjában idősebbek voltak, mint a hasadékosoké (1. táblázat). A hasadékos csoport anyái idősebb korban hozták világra gyermeküket, mint a kontrollcsoport anyái ($p = 0,50$, $d = 0,05$). A hasadékosok (70,0%) és a kontrollok (69,8%)

szüleinek többsége házas volt, és a két csoport szüleinek párkapcsolati státusza között nem volt különbség ($p = 0,47$, $\phi = 0,08$). Az apák ($p = 0,42$, $\phi = 0,25$) és az anyák ($p = 0,86$, $\phi = 0,19$) foglalkoztatási státusza nem különbözött a két csoport között.

Pszichiátriai és tanulmányi előzmények

A hasadékosok családjában a diagnosztizált pszichiátriai diagnózisok többsége depresszió (75%) és szorongásos zavarok (25%) voltak. A pszichiátriai rendellenességek előzményeiről a kontrollok szülei gyakrabban számoltak be (27,3%), mint a hasadékosoké (7,5%; $p = 0,010$, $\phi = 0,39$). A kontrollcsoportból egy szülő számolt be szorongásos betegségről, de a legtöbb szülő nem részletezte tovább ezeket a betegségeket. A kontrollcsoport apái magasabb iskolai végzettséget értek el, mint a hasadékos csoport apái, akiknek alacsonyabb középfokú végzettségük volt ($p = 0,024$, $\phi = 0,25$). Az anyák iskolai végzettségében nem volt különbség a két vizsgálati csoport között ($p = 0,29$, $\phi = 0,12$). A legtöbb szülő középiskolát végzett és/vagy egyetemi diplomával rendelkezett.

Kognitív működés

Az FFT különbséget mutatott a két csoport között: a hasadékos csoport alacsonyabb pontszámot ért el a kimutathatóság (%) tekintetében, mint a kontrollcsoport ($p = 0,022$, $d = 0,55$, 2. táblázat). Emellett több célt tévesztettek el, mint a kontrollok ($p = 0,058$, $d = 0,46$, lásd 2. táblázat). A többi kognitív teszteredmény (Stroop, TOL, Corsi) esetében nem találtunk különbségeket. Egyik résztvevő sem ért el átlag alatti eredményt a WISC-IV egyik dimenziójában sem; a kontrollok azonban magasabb pontszámot értek el a PKI ($d = 0,22$) és a MMI ($d = 0,25$) alteszteken.

2. táblázat. Az FTT (Folyamatos Teljesítmény Teszt) eredményei. Az adatokat átlagok és standard eltérések (SD) formájában mutatjuk be (*Sándor-Bajusz, Dergez, Molnár et al., Frontiers in Psychology, 2023*).

Teljesítményi mutatók	Csoport	<i>n</i>	Átlag±SD	<i>p</i> érték	Cohen <i>d</i>
Detektabilitás (%)	kontroll	41	59.46±14.90	0.022*	0.55
	hasadékos	32	51.03±15.66		
Összes kihagyás (%)	kontroll	41	59.54±13.00	0.058	0.46
	hasadékos	32	53.84±11.84		
Összes téves riasztás (%)	kontroll	41	52.00±12.21	0.47	0.17
	hasadékos	32	54.28±14.49		

A hasadékos csoport alcsoport-elemzése

Feltételeztük, hogy a komplexebb hasadék altípusok alacsonyabb pontszámot érnek el az IQ-teszten, és gyakrabban jelentkeznek atipikus idegfejlődéssel, pszichiátriai rendellenességekkel és tanulmányi nehézségekkel. Feltételeztük továbbá, hogy a korai beszéd- és nyelvi fejlesztési intervenciók (logopédia) pozitívan befolyásolják a kognitív fejlődést, és ez utóbbi tükröződik majd ezeknek a gyermekeknek az IQ-pontszámában.

Összesen 10 lányt és 30 fiút vizsgáltunk a hasadékos csoportban. A fiúk hamarabb váltak szobatisztává (2,39 év) mint a lányok (3,50 év; $p = 0,037$, $d = 0,79$). Összehasonlítva a három csoportot a hallási nehézségek vonatkozásában, legnagyobb arányban a CP esetében jelentkeztek CP (57,1%), CL (13,3%) CLP (44,4%), azonban kis hatásmérettel ($p = 0,063$, $d = 0,36$). A hasadéktípusok szerinti elemzésben a CLP volt az az altípus, amely csoportban lévő gyermekek a leggyakrabban igényelték speciális oktatási szolgáltatásokat: A CLP az esetek 72%-ában, a CL 40%-ában, a CP pedig 14%-ában ($p = 0,023$, $d = 0,29$). A CLP altípusnál a legnagyobb arányban (22,2%) diagnosztizáltak pszichiátriai társbetegségeket is, szemben a CL (13,3%) és a CP (0%) altípusokkal ($p = 0,53$, $d = 0,22$). A CLP altípus a legnagyobb arányban (22,2%) részesült továbbá korábbi pszichiátriai ellátásban a többi hasadék altípushoz képest ($p = 0,61$, $d = 0,23$). A kétoldali (30,8%) és a bal oldali hasadékok (15,4%) esetében volt a legmagasabb a pszichiátriai diagnózisok aránya ($p = 0,27$, $d = 0,35$).

A szülők szocioökonómiai státusza és a gyermekek kognitív teljesítménye

Megvizsgáltuk a szülői SÖS változókat, amelyek befolyásolhatják az OFC csoport tanulmányi és kognitív teljesítményét. Azok a gyermekek, akiknek az apja magas iskolai végzettségű volt, magasabb osztálytanulmányi átlagot értek el ($p = 0,005$, $d = 1,02$). Azok a gyermekek, akiknek az anyja magas akadémiai háttérrel rendelkezett, szintén magasabb osztálytanulmányi átlagot értek el ($p < 0,001$, $d = 1,88$). Ugyanez a mintázat volt megfigyelhető az IQ-pontszámok esetében is: az Tt-IQ-indexen magasabb pontszámot elérő gyermekek apja ($p = 0,011$, $d = 1,04$) és anyja ($p = 0,015$, $d = 1,25$) magasabb akadémiai háttérrel rendelkezett. Az egyedülálló szülő által nevelt hasadékos gyermekek összesen 44,4%-ának volt pszichiátriai betegsége(i), míg csak 6,5%-ának, ha házas szülők nevelték őket ($p = 0,016$, $d = 0,44$).

Beszéd- és nyelvterápia és az IQ pontszám

Megvizsgáltuk a logopédiai terápia hatását az IQ-pontszámokra és az osztálytanulmányi átlagra. Az Tt-IQ és a VMI pontszámok magasabbak voltak a terápiában részesülő gyermekek esetében (3. táblázat). Az általános tanulmányi átlag magasabb volt a terápiában nem részesülő hasadékosoknál, bár kis hatásmérettel (3. táblázat). Egyirányú ANOVA-t végeztünk a hasadék érintett oldalának (bal, jobb, kétoldali és középvonal) az IQ-pontszámokra gyakorolt hatásának összehasonlítására. A MMI folyamatos változók esetében különbségeket figyeltünk meg, amikor az érintett oldal szerint vizsgáltuk ($p = 0,037$, $\eta^2 = 0,27$).

3. táblázat. A logopédiai kezelés hatása az IQ pontszámokra és az össztanulmányi átlagra. Tt-IQ: Teljes teszt IQ, VMI: Verbális megértési index, PkI: Perceptuális Következtetés Index, MMI: Munka Memória Index, FSI: Feldolgozási Sebesség Index (*Sándor-Bajusz, Dergez, Molnár et al.*, *Frontiers in Psychology*, 2023).

Kognitív teljesítmény	Logopédia	<i>n</i>	Átlag±SD	<i>p</i> érték	Cohen <i>d</i>
TS-IQ	Nem	16	107.06±10.77	0.077	0.66
	Kapott	15	114.13±10.68		
VMI	Nem	16	109.44±10.73	0.005*	1.10
	Kapott	15	121.20±10.63		
PKI	Nem	16	104.50±10.67	0.24	0.43
	Kapott	15	108.67±8.44		
MMI	Nem	16	102.38±13.88	0.55	0.22
	Kapott	15	105.13±11.54		
FSI	Nem	16	103.63±9.02	0.83	0.07
	Kapott	15	104.53±14.22		
Össztanulmányi átlag	Nem	18	4.54±0.48	0.22	0.40
	Kapott	21	4.33±0.56		

III. tanulmány

Anyag és módszer

Anyag

A jelenlegi metaanalízist a PROSPERO-ban (International Prospective Register of Systematic Reviews; RRID:SCR_019061, azonosító CRD42020167773) regisztráltuk, és a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020, RRID:SCR_018721) iránymutatásnak megfelelően jelentettük. Az e tanulmányhoz megszerzett és elemzett adatokat eredetileg az elsődleges vizsgálók szerezték be, a kutatásban résztvevők beleegyezését követően. Ezért a jelen tanulmányhoz nem volt szükség etikai engedélyre.

Adatbázis keresések

A MEDLINE, a Scopus, a Cochrane Central Register of Controlled Trials, a Web of Science és az Embase adatbázisokban 2020 szeptemberében szisztematikusan kerestünk olyan eset-kontrollvizsgálatokat, amelyek nem szindrómás hasadékkal született egyének, és egészséges kontrollszemélyeknél végzett strukturális agyi MRI-ről számoltak be.

Tanulmányok kiválasztása és az adatok kinyerése

A következő kritériumoknak kellett megfelelniük a vizsgálatba való bekerüléshez: (1) Humán, eset-kontroll vizsgálatok; (2) nem szindrómás (izolált) hasadékkal rendelkező egyének, életkorra történő korlátozás nélkül; (3) egészséges kontrollok; (4) a nem szindrómás hasadékkal rendelkező egyének és a kontrollok strukturális agyi különbségei, mint releváns kimenetel: a strukturális különbségeket agyi MRI-vel kellett feltárni. A nyelvre vonatkozóan nem alkalmaztunk korlátozásokat. A publikációt kizártuk, ha az alábbiak bármelyike szerepelt benne: (1) állatkísérletek (2) szindrómás egyének (mint például a Pierre-Robin-szekvencia vagy a velocardiofacialis szindróma).

Két szerző egymástól függetlenül ellenőrizte a tanulmányok támogathatóságát, kivonta az adatokat és a Newcastle-Ottawa skála segítségével értékelte a torzítás kockázatát. A két szerző közötti nézeteltéréseket egy harmadik szerzővel való konzultációt követően konszenzussal oldottuk meg. További forrásokat is átvizsgáltunk (handsearch, hivatkozási/idézetségi listák), hogy azonosítsuk azokat a cikkeket, amelyek potenciálisan megfelelhetnek a befogadási kritériumoknak. Összegyűjtöttük a vizsgálat helyszínét (elrendezés, intézmény, ország), a betegek demográfiai adatait (szám, életkor, nem, etnikai hovatartozás, hasadék típusa, agyi képzőanyag részletei, adatfeldolgozás) és a kimeneti mérés részleteit (általános és regionális agyi MRI-mérések). Minden olyan adatot, amelyet a cikk nem írt le, meglévő adatokból számoltunk ki, vagy a szerzőkkel való kapcsolatfelvétel útján szereztük be.

Az elsődleges kimeneti mérőszámok a hasadékkal rendelkező egyének agyának MRI-vel vizsgált strukturális különbségei voltak a hasadék nélküli egyének (kontrollok) adataival összehasonlítva. A többi keresett eredmény között szerepelt a megfigyelt strukturális agyi különbségek és a neurológiai és/vagy mentális funkciók változásai közötti összefüggés.

Statisztikai elemzés

Az adatok szintéziséhez a Review Manager Software 5.4-es verzióját használták. (Cochrane, 2020). A random-effektus-modellt választottuk a priori elsődleges módszerként az összes összevont becslés becslésére az összes olyan tanulmány esetében, amelyek összehasonlíthatóak voltak a tervezés, az expozíció és a kimenetek tekintetében. Ezt a modellt használták a vizsgálati populációkon belüli különbségek, például az életkor, a nem és a hasadék típusa szerinti különbségek figyelembevételére. A folytonos kimenetek esetében az átlagos különbségeket (mean difference, MD) és a hozzájuk tartozó 95%-os konfidencia intervallumokat (CI 95%) használták.

A tanulmányok közötti heterogenitás mértékét és hatását az blobogramok vizsgálatával, valamint a tau-négyzet és az I-négyzet statisztikák kiszámításával értékeltük. Az I-négyzet küszöbértékek a nem jelentős (0-40%), mérsékelt (30-60%), jelentős (50-90%) vagy jelentős (75-100%) heterogenitást jelentettek. A metaanalízisekben a heterogenitás lehetséges forrásait előre meghatározott vegyes hatású alcsoport-elemzésekkel kerestük, ha legalább két tanulmányt vontak be az összehasonlításba (azonos beavatkozás/eredmény). Az előre meghatározott alcsoport-elemzések közé tartoztak: (i) életkor; (ii) nem; (iii) etnikai hovatartozás; (iv) hasadékforma (nem szindrómás vs. szindrómás).

Eredmények

Szisztematikus irodalmi áttekintés

Az adatbázisokban végzett keresések alapján összesen 257 rekordot azonosítottunk. Ebből 245 rekordot a duplikátumok eltávolítását követően cím és absztrakt szűrésnek vetettünk alá, és 32 rekordot kerestünk ki és értékeltük a támogathatóságot. Kézi kereséssel további két rekordot azonosítottunk, és csak egy felelt meg a felvételi kritériumoknak. (Yang et al., 2012). Három bejegyzésben olyan személyek szerepeltek, akiket Van der Woude-szindrómával diagnosztizáltak. (Nopoulos et al., 2000, 2002a, 2005).. Ezeket a rekordokat bevontuk a jelenlegi szisztematikus áttekintésbe, mivel a szindrómás egyének egyike sem haladta meg az összes cleftes résztvevő 15%-át.

Úgy tűnt, hogy tizenöt rekord megfelel a befogadási kritériumoknak; ezeket azonban a teljes szöveges szűrési folyamat során kizártuk. A kizárás okai a következők voltak: kontrollcsoport hiánya (n = 3) (Shen és Huang, 1996; Mueller és mtsai., 2007; Zheng és mtsai., 2019), konferencia-összefoglalók vagy kommentárok (n = 4) (Chollet et al., 2010; Tollefson és Sykes, 2010; DeVolder et al., 2014, 2015), téves vizsgálati populáció, amely csak az OFC szindrómás eseteit tartalmazta (n = 2) (Nopoulos és mtsai., 2007c, 2007b), a képalkotó vizsgálat hiánya (n = 5) (Čeponien[≠] et al., 1999; Scott et al., 2005; Kummer et al., 2007; Conrad et al., 2008; Watkins et al., 2018), vagy az agyi MRI-től eltérő idegrendszeri képalkotás (n = 1) (Becker et al., 2008). A vizsgálat jellemzőit a 4. táblázat mutatja be. A vizsgálat mérete 24 és 234 résztvevő között mozgott. A résztvevők többsége kaukázusi etnikumú férfi volt, és a többségük gyermek volt.

Elfogultsági kockázat

A torzítás általános kockázata közepes és magas között volt. A tanulmányok felében leírták a hasadékos résztvevők kiválasztását, a kontroll csoportot és az expozíció értékelését. A toborzásra és a drop out okaira vonatkozó információk a legtöbb tanulmányban nem álltak rendelkezésre.

Metaanalízisek

Öt tanulmány volt összehasonlítható a vizsgálati terv, az expozíció és a végeredmény tekintetében. A tanulmányokat random-effect metaanalízis segítségével összevontuk.

Globális méréseket vizsgáló tanulmányok

Ezek a mérések három anatómiai csoportot tartalmaztak: teljes agytérfogat (beleértve a cerebrum és a kisagy MRI-térfogatát), agytérfogat (csak a cerebrum MRI-térfogata) és kisagytérfogat (csak a kisagy MRI-térfogata).

A hasadékos csoportban a kontrollokhoz képest alacsonyabb volt az agy teljes szürkeállományának térfogata (MD: -41,14 cm³; 95% CI: -57,36 és -24,92 között; n = 2; 172 résztvevő; I²: 0%). A kisagy szignifikánsan kisebb volt az hasadékosoknál a kontrollokhoz képest (MD: -12,46 cm³; 95% CI: -18,26, -6,67; n = 3; 354 résztvevő; I²: 0%, n = 3).

A regionális méréseket vizsgáló tanulmányok

A mérések kiterjedtek a frontális, temporális, parietális és occipitális lebenyekre. A hasadékos csoportban a kontrollokhoz képest kisebb temporális lebenyt találtunk (MD: -10,53 cm³; 95% CI: -18,23-2,82; n = 2; 120 résztvevő; I²: 0%). A hasadékos csoportban a kontrollokhoz képest szignifikánsan kisebbek voltak a occipitális lebenyek (MD: -7,39 cm³; 95% CI: -12,80 és -1,99 között; n = 2; 120 résztvevő; I²: 0%).

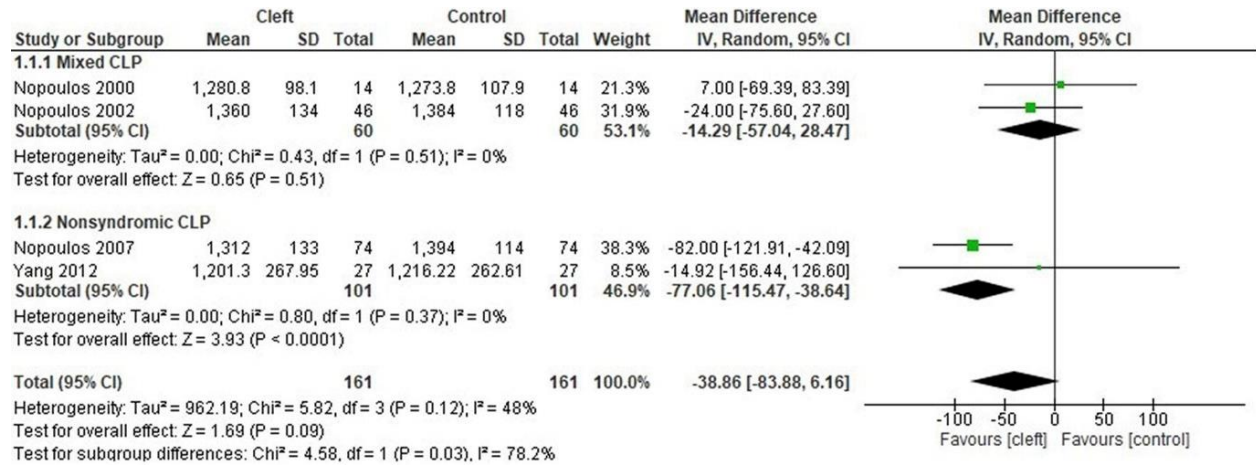
A mentális és kognitív működést vizsgáló tanulmányok

A módszerek és eredmények heterogenitása megakadályozta a statisztikai összevonást a metaanalízisekhez a legtöbb másodlagos eredmény esetében, kivéve az IQ-pontszámokat. Valamennyi vizsgálat a Wechsler Intelligencia Skála különböző kiadásait használta. Szignifikánsan alacsonyabb Tt-IQ pontszámokat figyeltünk meg a hasadékos egyéneknél a kontrollokhoz képest (MD: -12,58; FS-IQ; 95% CI: -21,98 -3,17; n = 2; 234 résztvevő; I² = 84%).

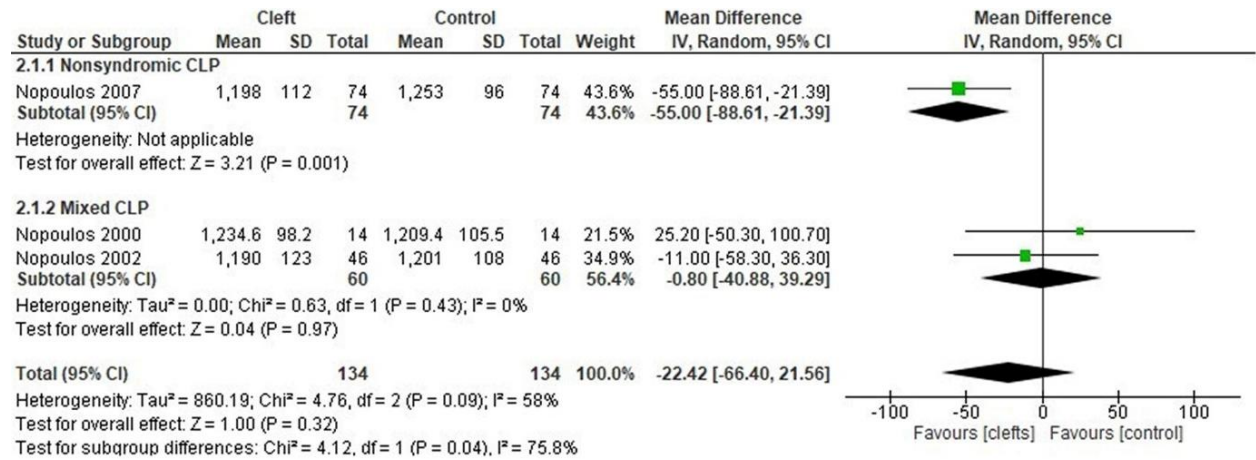
Alcsoportelemzés

Négy metaanalízis mérsékelt vagy jelentős mértékű heterogenitást mutatott ki. Az alcsoport analízist a fő elemzésekben megfigyelt heterogenitás lehetséges forrásainak azonosítására végeztük el. Az alcsoportelemzés csak két metaanalízis esetében volt megvalósítható (3. és 4. ábra). Az alcsoport-elemzéseket az életkor, a nem, az etnikai háttér, a nem szindrómás és a vegyes (szindrómás és nem szindrómás) hasadékos esetek tekintetében végeztük el. A nem szindrómás alcsoportban szignifikánsan kisebb volt az agy teljes térfogata a kontroll csoporthoz képest. Ez a szignifikáns különbség azonban nem volt megfigyelhető a vegyes alcsoportban (szindrómás és nem szindrómás esetek) (MD: -77,06 cm³; 95% CI: -115,47 és -38,64 között; n = 2; 202 résztvevő; I² = 0%; 3. ábra). Ugyanez a jelenség volt megfigyelhető az életkor (gyermek vs. felnőtt), a nem (csak férfiak vs. vegyes) és az etnikai háttér (kaukázusiak vs. vegyes) tekintetében is. Ezek a tényezők a fő elemzésben megfigyelt heterogenitás lehetséges forrásai lehetnek. A heterogenitás

csökkenését találtuk a vegyes hasadékos alcsoportos elemzésében a cerebrum térfogata tekintetében (MD: -0,80 cm³; 95%CI: -40,88-39,29; n = 2; 120 résztvevő; I² = 0%; 4. ábra). Ugyanez a jelenség volt megfigyelhető az életkor (gyermekek vs. felnőttek) és a nem (férfi vs. férfi és nő) tekintetében.



3. ábra. Forest plot a teljes agytérfogatról (cm³) alcsoportos elemzéssel (nem szindrómás vs. vegyes) (Sándor-Bajusz, Sadi, Varga és mtsai., Frontiers in Neuroanatomy, 2022).



4. ábra. Forest plot a cerebrum teljes térfogatáról (cm³) alcsoportos elemzéssel (nem szindrómás vs. vegyes). (Sándor-Bajusz, Sadi, Varga et al., Frontiers in Neuroanatomy, 2022).

Az új eredmények összefoglalása

I. tanulmány

- A szindrómás betegek többségénél (81%) a hasadékos csoportnak módosítania kellett az elsődleges és/vagy másodlagos műtétek kezelési algoritmusát.
- A PRS-betegek szájpad korrekció késedelmét elsősorban légúti problémák és táplálkozási problémák okozták. Más szindrómás betegeknél a cardiorespiratorikus és urogenitális beavatkozások elsőbbséget élveztek, és ezért késedelmet okoztak az elsődleges hasadékműtétek időzítésében.
- A szindrómás hasadékos betegeknél a másodlagos műtétek, mint például a beszédjavító műtétek és a kiegészítő eljárások, mint például a tympanostomia tubusok behelyezése, megfigyelt magas aránya (37,5%) összhangban van a szakirodalommal.
- A velopharyngealis elégtelenség és a beszédproblémák gyakoribb állapotok voltak a szindrómás betegeknél, különösen a PRS-es betegeknél. Ez a megállapítás magyarázza a pharyngoplasztikák és tympanosztómiák magas arányát ezeknél a betegeknél.
- A PHM által kezelt szindrómás OFC betegek aránya a vizsgálat során 2,6% volt. Ez a szám a szakirodalomban leírt 10%-30%-os szindrómás hasadék előfordulási gyakoriság alatt van.

II. tanulmány

- Az 5 perces Apgar-pontszám a hasadékos csoportban alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban, de klinikailag a normál tartományon belül volt.
- A hasadékos gyermekeknél a fejlődési mérföldkövek lassabban indultak be, valamint nehezen illeszkedtek be az óvodai életbe, és a legtöbbjüknek további támogatásra volt szükségük a tanulás, a pszichológiai és fizikai jólét érdekében az oktatás során. Eredményeink alapján a nem szindrómás OFC-vel rendelkező gyermekek kezdetben lassabban fejlődnek, és nehézségeket tapasztalnak az óvodai beilleszkedésben; azonban iskoláskor körül "catch-up" fázison mennek keresztül, és jól teljesítenek - majdnem ugyanolyan jól, mint társaik - az általános és középiskola teljes ideje alatt.
- A leggyakoribb pszichiátriai diagnózisok a CLP és a kétoldali hasadékok esetében voltak megfigyelhetők.
- Nem figyeltünk meg pszichiátriai komorbiditásokat a CP típusú hasadékos gyermekeknél, ami ellentétben áll a korábbi megfigyelésekkel.
- A nem szindrómás hasadékkal rendelkező gyermekek internalizáló zavarok (affektív, szorongásos) tüneteiről számoltak be, szemben a kontrollok által jelzett externalizáló zavarok tüneteivel (figyelem, oppozíciós viselkedés).
- A nem szindrómás hasadékos gyermekeknél nagyobb arányban diagnosztizáltunk pszichiátriai rendellenességeket, valamint ezek a gyermekek gyakrabban részesültek pszichiátriai támogatásban, mint a kontrollcsoport tagjai.

- A nem szindrómás hasadékos gyermekek alacsonyabb pontszámot értek el a Folyamatos Teljesítmény teszten, és gyakrabban tévesztettek el célokat, mint a kontrollcsoport tagjai (2. táblázat).
- A magasabb iskolai végzettségű szülők hasadékos gyermekei szignifikánsan magasabb pontszámot értek el az IQ-teszten, ami különösen a perceptuális gondolkodásban és az Tt-IQ pontszámában mutatkozott meg.
- A logopédiai fejlesztésben részesülő gyermekek magasabb pontszámokat értek el, ami különösen az IQ verbális komponensében (VMI) tükröződött (3. táblázat).
- Az egyedülálló szülők által nevelt hasadékos gyermekeknél gyakrabban diagnosztizáltak pszichiátriai betegségeket, mint a házas szülők által nevelt gyermekeknél.

III. tanulmány

- A hasadékos eseteknél az agyi MRI-n kisebb volt a teljes szürkeállomány, a kisagy, a temporális és occipitális lebeny, mint a kontrolloknál.
- A hasadékkal rendelkező egyének alacsonyabb Tt-IQ pontszámot értek el, mint a megfelelő kontrollcsoportok.
- A bevont tanulmányok esetében a torzítás kockázata közepes vagy magas volt.
- Az alcsoport-elemzés szignifikánsan kisebb agyat és cerebrumot mutatott ki a kizárólag nem szindrómás résztvevőkkel végzett vizsgálatokban. Ezek a különbségek nem voltak megfigyelhetők a vegyes szindrómás résztvevőkkel végzett vizsgálatokban (3. és 4. ábra).

Jövőbeli lehetséges kutatási irányok

Hangsúlyozni kell a multidiszciplináris szakértelemmel és tapasztalattal rendelkező, elkötelezett ajak- és szápadhasadék munkacsoportok fontosságát. A korai beavatkozások, a speciális oktatási programok és a megfelelő szülői támogatás alkalmazása azt a célt fogja szolgálni, hogy a legtöbb hasadékos gyermek ugyanolyan jól fejlődjön és teljesítsen, mint társai. Az egyre kifinomultabbá váló jövőbeli vizsgálatok nagyban segíthetik a megfelelő időben történő terápiás beavatkozások kialakításában. Ezek közé tartoznak az olyan lehetséges megközelítések, mint a robotizált műtéti platformok, az egyszerűsített gyors genetikai tesztelés, valamint a végrehajtó funkciók korai szűrése az idegfejlődés gondos nyomon követése érdekében a hasadékkal született betegeknél alkalmazott komplex terápia részeként.

Az őssejt-alapú beavatkozások egyre inkább elismertek az orvostudományban. A jövőben új megközelítéseket kínálhatnak a hasadékos betegek klinikai ellátásában. Az őssejtek felhasználhatók például a hiányzó orofaciális kemény- és lágyszövetek pótlására szolgáló rekonstrukciókban, a hasadékok által okozott rendellenességek nyomán keletkezett defektusokban. Az őssejtek a jövőben új modellt is biztosíthatnak a hasadékkutatás számára az interneuronális fejlődés nyomon követésére és az ilyen egyéneknél megváltozott vagy diszregulált kulcsfontosságú gén/fehérje útvonalak azonosítására.

Következtetések

A szindrómás hasadékos betegek kezelése természeténél fogva összetettebb, mint a nem szindrómás hasadékos betegeké. A szindrómás betegek több figyelmet és támogatást igényelnek a többszörös lehetséges speciális szükségleteik miatt mind a család, mind az egészségügyi intézmény részéről, beleértve a hasadék munkacsoportokat is. A szindrómás betegeknek bizonyos társuló rendellenességek, például a veleszületett szívbetegségek és a légzési elégtelenség sebészeti kezelése elsőbbséget élvez az ajak- és/vagy szájpadahasadék rekonstrukciójának időzítésével szemben. A genetikai szindróma jelenléte ezért jelentősen befolyásolhatja a hasadék helyreállító műtétek kezelési algoritmusát.

A nem szindrómás hasadékkal született magyar gyermekek egy része atipikus kognitív és beszédfejlődés kockázatának van kitéve. A jövőben nagy mintanagyságú vizsgálatokra van szükség ennek a mögöttes etiológiának a további feltárásához azért, hogy azonosítani lehessen ezt a veszélyeztetett alpopulációt, mivel nem minden nem szindrómás hasadékos gyermeknél jelentkeznek ilyen nehézségek. Longitudinális vizsgálatokra van továbbá szükség, hogy több bizonyítékot szolgáltatassanak az alapszintű kognitív funkciókról az atipikus idegfejlődés korai jeleinek és a korai beavatkozások hatásának tanulmányozásához.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján strukturális agyi különbségek lehetnek a nem szindrómás hasadékkal rendelkező egyének és a kontroll személyek között, ami az ajak- és szájpadahasadékok melletti egyidejű agyi érintettségére utalhat. A strukturális agyi MRI-vizsgálatok bizonyítékot szolgáltathatnak arra vonatkozóan, hogy a hasadékok típusa és mértéke milyen szerepet játszik a későbbi kognitív fejlődésben és működésben. A vizsgálatok tervezésének, méretének, módszertanának és a résztvevők kiválasztásának javítása alaposabb elemzést tesz lehetővé, és csökkentheti a vizsgálatok heterogenitását.

Saját publikációk listája

A doktori értekezéshez kapcsolódó publikációk

Összesített impakt faktor: 8,845

1. **Sándor-Bajusz KA**, Dergez T, Molnár E, Hadzsiev K, Till Á, Zsigmond A, Vástyán A, Csábi G. *COGNITIVE FUNCTIONING AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH NON-SYNDROMIC OROFACIAL CLEFTS: A CASE-CONTROL STUDY*. Front Psychol 2023 Feb 28;14. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1115304. **IF: 4,232**
2. **Sándor-Bajusz KA**, Sadi A, Varga E, Csábi G, Antonoglou G és Lohner Sz. *AZ AGY A SZÁJPADLÁSHASADÉKBAN: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSES*. Front Neuroanat 2022 Jun 10;16:863900. doi: 10.3389/fnana.2022.863900. doi: 10.3389/fnana.2022.863900. PMID: 35756498. **IF: 3,543**
3. **Sándor-Bajusz KA**, Maros T, Olasz L, Sándor G, Hadzsiev K és Vástyán A. *A GENETIKAI SZINDRÓMÁK HATÁSA A SZÉPSZÉP- ÉS SZÁJSZÉPREPARÁCIÓ ALGORITMÁJÁRA - VISSZATEKINTŐ TANULMÁNY*. Ann Maxillofac Surg. 2021 Nov 29. doi: 10.4103/ams.ams_77_21. Ahead of print. PMID: 35265497. PMID: 35833477. **IF: 1,07**

A doktori értekezéssel kapcsolatos konferencia absztraktok

Összesített impakt faktor: 12,571

1. **Sándor-Bajusz KA**, Molnár E, Dergez T, Hadzsiev K, Vástyán A, Csábi G. *KORAI NYELVI INTERVENTIÓ ÉS A NEM SZINDRÓMÁS ORÁLIS KLEFTÁVAL rendelkező GYERMEKEK IQ-ja*. 6. Magyar Idegtudományi Találkozó Egyetemisták, Doktoranduszok és fiatal posztdoktorok számára (HuNDoC 2023). Budapest, 2023. január 31.

2. **Sándor-Bajusz KA**, Dergez T, Vástyán A, Csábi G. *NEUROPSZICHIÁTRIAI ZAVAROK AJAK- ÉS SZÁJPADHASADÉKKAL SZÜLETETT GYERMEKEKBEN* [Neuropsychiatric disorders in children born with oral clefts]. Magyar Gyermekgyógyász Társaság, Éves Országos Gyermekgyógyászati Kongresszus, Kecskemét, Magyarország. 2022. szeptember 15-17. *GYERMEKGYÓGYÁSZAT* 73 : 5 pp. 394-394. , 1 p.

3. **Sándor-Bajusz KA**, Sadi A, Varga E, Csábi G, Antonoglou G, Lohner S. *AZ AGY A SZÁJPADHASADÉKOKNÁL: METAANALÍZISSEL VÉGZETT SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉS ELŐZETES EREDMÉNYEI*. EPA 30. Európai Pszichiátriai Kongresszus, Budapest. 2022. június 4-7. *EUROPEAN PSYCHIATRY* 65(S1):S641-S641. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.1644. **IF: 7,156**

4. **Sándor-Bajusz KA**, Molnár E, Dergez T, Hadzsiev K, Vástyán A, Csábi G. *A SZÁLLÁSHÁZI CLEFTÁKkal rendelkező gyermekek EXECUTIVE FUNKCIÓJA: A PILOT STUDY*. Az ESCAP 19. Nemzetközi Kongresszusa, Maastricht, Hollandia. 2022. június 19-21.

5. **Sándor-Bajusz KA**, Varga E, Antonoglou GA, Lohner S. *A SZÁLLÓ KLEFTÁVAL rendelkező egyének agyi struktúrája: EGY SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉS ELSŐ EREDMÉNYEI METAANALÍZISSEL*. 34. ECNP kongresszus, Lisszabon, Portugália. Október 2-5., 2021. *EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY* 53(S1): S147.

doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.194. **IF: 5,415**

6. **Sándor-Bajusz KA**, Molnár E, Dergez T, Hadzsiev K, Vástyán A, Csábi G. *KOGNITÍV FUNKCIÓK VIZSGÁLATA AJAK- ÉS SZÁJPADHASADÉKKAL SZÜLETETT GYERMEKEKBEN: ELŐZETES EREDMÉNYEK (COGNITIVE FUNCTION OF CHILDREN WITH ORAL CLEFTS: A PILOT STUDY)*. Magyar Gyermekgyógyász Társaság, Éves Országos Gyermekgyógyászati Kongresszus, Pécs, Magyarország. 2021. május 24-26.

7. **Sándor-Bajusz KA**, Molnár E, Dergez T, Hadzsiev K, Vástyán A, Csábi G. *COGNITIVE FUNCTION OF CHILDREN WITH ORAL CLEFTS: A PILOT STUDY*. MedPECS (Orvosi Konferencia PhD hallgatók és klinikai szakemberek számára), Pécs, Magyarország. 2021. május 15.

Egyéb publikációk

Összesített impakt faktor: 21,164

1. **Sándor-Bajusz KA**, Kraut Andrea, Baasan O, Máarovics G, Berényi K és Lohner S. *A GYÓGYSZEREK KLINIKAI KUTATÁSÁNAK KÖZLEMÉNYEI: A FOLLOW-UP STUDY*. *Trials*. 2022 Apr 21;23(1):330. doi: 10.1186/s13063-022-06268-y. PMID: 35449017. **IF: 2,754**

2. Nagy D, **Sándor-Bajusz KA**, Bódy B, Decsi T, van Harsseelaar J, Theis S, Lohner S (2021). *A CIKÓRIÁBÓL SZÁRMAZÓ INULIN TÍPUSÚ FRUKTÁNOK HATÁSA A BIFIDOBAKTÉRIUMOK ABUNDANCIÁJÁRA ÉS A BÉLMŰKÖDÉSRE: SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉS METAANALÍZISSEL*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022 Jul 14:1-18. doi: 10.1080/10408398.2022.2098246. **IF: 11,208**

3. Mendez-Echevarria A, **Sándor-Bajusz KA**, Calvo C. *REMDESIVIR-hez társuló súlyos SINUS BRADYCARDIA egy súlyos SARS-COV-2 fertőzöses gyermeknél - VÁLASZ*. *Eur J Pediatr*. 2021 Jan 19:1-2. doi: 10.1007/s00431-021-03952-0. PMID: 33464367. **IF: 3,601**

4. Méndez-Echevarría A, Pérez-Martínez A, Gonzalez Del Valle L, Ara MF, Melendo S, Ruiz de Valbuena M, Vazquez-Martinez JL, Morales-Martínez A, Remesal A, **Sándor-Bajusz KA**, Cabañas F, Calvo C. *A REMDESIVIR KOMPASSIONÁLIS HASZNÁLATA COVID-19-es gyermekekben*. *Eur J Pediatr*. 2020 Nov 16:1-6. doi: 10.1007/s00431-020-03876-1. PMID: 33200304. **IF: 3,601**

Köszönetnyilvánítás

A kutatásokat a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján végeztem.

Mindenekelőtt szeretném kifejezni köszönetemet a Pécsi Tudományegyetemnek, Prof. Dr. Janszky Józsefnek és Prof. Dr. Tényi Tamásnak, valamint a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinika Vezetőjének, Prof. Dr. Decsi Tamásnak, hogy lehetőséget biztosítottak nekem egy olyan egyedülálló lehetőségre, amiben megismerhettem az akadémiai kutatás gyakorlatát az orvostudományban. Szeretném kifejezni legmélyebb hálámat témavezetőmnek, Prof. Dr. Csábi Györgyinek, aki mindig ott volt, amikor szükségem volt támogatására, folyamatosan ellenőrizte fejlődésemet, és végigkísérte a PhD tanulmányaimat.

Külön köszönet a dolgozat alapjául szolgáló három tanulmány társszerzőinek; köszönöm Dr. Vástyán Attila, Dr. Hadzsiev Kinga, Prof. Dr. Sándor György, Dr. Teodor Barna, Dr. Zsigmond Anna, Dr. Till Ágnes, Molnár Edit, Dr. Dergez Tímea, Dr. Lohner Szimonetta, Dr. Antonoglou Georgios, Dr. Varga Eszter és Dr. Sadi Asaad segítségét a kiváló csapatmunkáért és szorgalomért, amit minden egyes projekthez nyújtottak. Külön köszönet a Pécsi Hasadék Munkacsoport tagjainak, különösen Dr. Vástyán Attilának, a támogatásért és a lehetőségért, hogy a csapatuk tagja lehettem. Szeretnék köszönetet mondani a finnországi Ouluban található Egyetemi Kórház ajak- és szájpadhasadék-központ tagjainak, hogy lehetővé tették számomra a látogatást.

Szeretnék köszönetet mondani a Pécsi Hasadék Munkacsoport betegeinek, akik saját kihívásaik ellenére hajlandóak részt venni a kutatásban. Hozzájárulásuk nélkül a magyarországi hasadék kutatás nem lenne lehetséges.

Szeretném kiemelni a Pécsi Tudományegyetem következő igazán kivételes embereit; Dr. Lohner Szimonettát, Dr. Dergez Tímeát, Mendl Edinát és Csölle Ildikót, akik hatalmas támogatást nyújtottak és útmutatást adtak nekem PhD-hallgatóként a legnagyobb kihívást jelentő időszakokban. Külön köszönet Dr. Pircs Karolinának, Gutiérrez Kiliannak, Dr. Alelú-Paz Raulnak, Dr. Cariaga Martinez Arielnek és Dr. Vorstman Jakobnak, akik időt szántak arra, hogy megtanítsák nekem a neuropszichiátriai kutatás legfontosabb aspektusait, és inspiráltak arra, hogy klinikusként folytassam a jövőbeli kutatásokat.

Szeretném kifejezni mélységes hálámat szüleimnek, Prof. Dr. Sándor Györgynek és Dr. Bajusz Cecíliának, hogy a legjobb szülői támogatást és útmutatást nyújtották nekem ezen az úton. Szeretnék köszönetet mondani testvéreimnek, Sándor Enikőnek és Sándor Hunornak, valamint páromnak, Sámson Gergelynek, hogy mindvégig támogattak és erőben tartották a lelkemet. Szeretnék továbbá köszönetet mondani minden kedves barátomnak, különösen Verville Laetitiának a támogatásáért és csodálatos művészi képességeiért, amelyek nagyban növelték ennek a szakdolgozatnak az értékét.

A PhD értekezés a Pécsi Tudományegyetem, és a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-21-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.