

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Csákányi Zsuzsanna

A középfül gáznyomás egyensúlyának szabályozása

Témavezető: Prof. Dr. Sziklai István, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	6
2. Irodalmi áttekintés	9
2.1 A szerózus otitis media (SOM) etiopatogenezise és terápiája	9
2.1.1 Etiológiai tényezők	9
2.1.2 Dobhártya patológia	11
2.1.3 A SOM és következményei kialakulásához vezető patomechanizmusok	12
2.1.4 Terápiás irányelvek a SOM kezelésében	13
2.2 A középfül funkcionális anatómiája	17
2.3 A középfül pneumatizációjának vizsgálata	18
2.4 A gáznyomás egyensúly fenntartása a középfülben	20
2.4.1 A középfül gázösszetételét és nyomását befolyásoló tényezők	22
2.5 A matematikai modellek jelentősége a középfülműködés tanulmányozásában	25
2.6 A mastoid obliteráció jelentősége a cholesteatoma sebészi terápiájában	26
2.7 Célkitűzések	27
3. Betegek és vizsgálati módszerek	28
3.1 A középfül pneumatizációjának összehasonlító vizsgálata a 2-18 év közötti egészséges és korcsoport azonos krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben	28
3.2 A középfül gáznyomás egyensúlyának vizsgálata normál és kóros körülmények között matematikai modell alkalmazásával	31
3.3 A középfül felszín/térfogat arány alakulásának vizsgálata a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben	34
3.4 A középfül pneumatizáció változásának vizsgálata krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben 5 év után	35

4. Eredmények	35
4.1 A középfül pneumatizációjának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és korcsoport azonos krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben	35
4.2 A középfül gáznyomásának szabályozása	43
4.2.1 Nyomásváltozások a középfülben zárt fülkürt mellett	43
4.2.2 Nyomásváltozások a középfülben ép fülkürtműködés mellett	44
4.2.3 Nyomásváltozások a középfülben fülkürtműködési zavar esetén	49
4.2.4 Nyomásváltozások a középfülben mastoid obliterációt követően	50
4.3 A középfül felszín/térfogat arányának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben	52
4.4 A középfül pneumatizáció alakulásának 5 éves követése krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben	54
5. Megbeszélés	56
5.1 A középfül pneumatizációjának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben	57
5.2 Az egészséges és patológiás középfül gáznyomás szabályozásának matematikai modellezése	59
5.2.1 Nyomásváltozások a középfülben ép és kóros fülkürtműködés esetén	59
5.2.2 A mastoid obliteráció hatásának matematikai modellezése	62
5.3 A középfül felszín/térfogat arányának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben a klinikai lefolyás függvényében	65
5.4 A középfül pneumatizációjának változása krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek 5 éves követése után	67
5.5 Új tudományos eredmények	69
6. Összefoglalás	71
7. Irodalomjegyzék	73
7.1 Hivatkozott közlemények	73
7.2 Saját közlemények	86

8. Tárgyszavak	89
9. Köszönetnyilvánítás	90
10 Függelék	92
10.1 Matematikai modellezés során alkalmazott matematikai összefüggések és kalkulációk összefoglaló jegyzéke	92

Rövidítések jegyzéke

3D CT = három dimenziós computer tomográfia

CSOM = krónikus szeromukózus otitis media

DICOM = digitális képkezelés és kommunikáció az orvostudományban

ET = Eustach kürt

HU = Hounsfield egység

ME = középfül

MRI = mágneses rezonancia képalkotás

MSR = mastoid sejtrendszer

RW = kerekablak

SOM = szeromukózus otitis media

TM = dobhártya

V_{ME} = középfül térfogat

Örvendezünk a méhek halk zümmögésének,
és összerezzenünk egy sugárhajtású gép zajától,
míg a zene hangjai akár a lelünkig képesek hatolni.

1. Bevezetés

Az emberi fül a természet egyik legcsodálatosabb alkotása. Hangok iránti érzékenysége rendkívül széles tartományt ölel át. Hangvezető képességét szélsőséges külső körülmények között is biztosítani tudja. A középfül és a légköri levegő gáznyomásának egyensúlya alapvető a fül élettani működésének fenntartásában [Ars 1994]. A gáznyomás egyensúlyának eltolódása a középfülgyulladás akut és krónikus formáinak kialakulásához vezet, és átmeneti vagy tartós halláscsökkenést eredményez [Petrova 2006]. A középfül gázterét döntően az orrgarattal és a középfül ereinek vérével történő gázcsere tartja fenn. A vénás vérben uralkodó gáznyomás kisebb a középfül és a légkör gáznyomásánál. A nyomáskülönbség a középfül és a környező nyálkahártya véreire között gázcserét eredményez. Ennek hatására nyomáscsökkenés alakul ki a középfülben, amely a periodikus fülkürtnyitás során kompenzálódik a légköri levegővel. Ép középfülműködés esetén ez a ciklus naponta mintegy 700-1000-szer ismétlődik meg [Mover-Lev 1998].

A savós középfülgyulladás, szerózus otitis media (SOM) a szerzett vezetékes típusú nagyothallás leggyakoribb oka gyermekkorban. A betegséget szerózus vagy mukózus váladék átmeneti vagy tartós jelenléte jellemzi a középfülben, amely változó mértékben gátat szab a hangvezetés számára. Fő tünete az enyhe-közepes fokú vezetékes típusú nagyothallás, amely az esetek egy részében fluktuáló jelleget mutat. A középfülváladék ugyanakkor lehet teljesen tünetmentes is [Marchant 1984]. A SOM jelentőségét magas prevalenciája [Williamson 1994, Casselbrant 2003, Lous 2005], a tünetekben és a klinikai lefolyásban megmutatkozó nagyfokú variabilitás [Rosenfeld 2003], a pszichoszociális fejlődésre és később a társadalmi beilleszkedésre gyakorolt potenciális negatív hatása magyarázza [Davis 1986]. Hazai előfordulási gyakoriságáról nincsenek pontos adatok. Jelenlegi munkahelyemen, a Heim Pál Gyermekkorház Fül-orr-gégészeti-, és Bronchológiai Osztályán a leggyakoribb beutaló diagnózisok egyike. Az USA-ban évente mintegy 2,2 millió SOM diagnózist állítanak fel. A betegség közvetlen és közvetett egészségügyi költség kihatása ott, éves szinten, 4 milliárd dollárra becsülhető [Shekelle 2003]. Mindez jól mutatja a

SOM egészségügyi és társadalmi jelentőségét. Az iskolás kort megelőzően a gyermekek mintegy 90%-ánál észlelhető bizonyos ideig SOM [Tos 1984], leggyakrabban 6 hónap és 4 éves kor között [Paradise 1997]. A pittsburghi munkacsoport felmérései szerint az első életévben a gyermekek több mint 50%-ánál található váladékgyülem a középfülben, 2 éves korra a SOM előfordulási gyakorisága már 60%-os [Casselbrant 2003]. Az élet első két éve a beszédtanulás szempontjából meghatározó időszak. Tekintettel arra, hogy a SOM ebben az életkorban a leggyakoribb, problémát okozhat a beszédfejlődésben, a kognitív funkciókban, később pedig zavarokat a közösségbe történő beilleszkedésben, elmaradást az iskolai teljesítőképességben. Az egy éven keresztül rendszeresen vizsgált óvodáskorú gyermekek 50-60%-ánál és az iskoláskorúak 25%-ánál találtak bizonyos ideig középfülváladékot a vizsgálati periódus alatt, téli csúcs incidenciával. Hat éves kor után a prevalencia csökken [Tos 1984, Stool 1994, Williamson 1994].

A SOM létrejöttéhez a fülkürtműködés zavara vezet. Klinikai lefolyásában a spontán javulás, a gyakori visszaesés és az elhúzódó fennállás egyaránt jellemző lehet. A középfül váladékgyüleme többnyire 3 hónapon belül spontán szűnik, ám a kisgyermekek közel 30-40%-ánál visszatérő és 5-10%-ánál több mint 1 éven túl fennáll [Tos 1984, Stool 1994, Williamson 1994]. Krónikusnak akkor nevezzük a betegséget, ha 3 hónapnál hosszabb ideig perzisztál. A krónikus SOM esetek 5-30%-ában körülírt dobhártya eltérés, ún. retrakciós hámzsák, középfül atelektázia, hallócsontláncolati károsodás, dobhártya perforáció, tympanosclerosis, otorrhea és cholesteatoma alakul ki [Maw 1994, Daly 1998, Schilder 1997, 1999, Valtonen 2002, Johnston 2004, Stenstrom 2005, Zielnik-Jurkiewicz 2006, Cayé-Thomasen 2008].

A terápia a hallás normalizálását és a maradandó középfül károsodás megelőzését célozza. A nemzetközi irányelvek az adenotomia és paracentézis vagy adenotomia és ventillációs tubus együttes alkalmazását ajánlják a perzisztáló esetek gyógykezelésében. Az adenotomia elvégzése a fülkürtműködés javítása révén sok esetben a betegség oki kezelését jelenti. Allergia esetén a lokális szteroidok és antihisztaminok adásától várható javulás. A mukolitikumok, antihisztaminok, orális szteroidok használata önmagában egyébként nem javasolható, tartós javulás alkalmazásuktól nem várható. Hasonlóképpen kétséges az antibiotikumok hosszabb távú adagolásának eredményessége [AAFP 2004, Lous 2008, Browning 2010, van

den Aardweg 2010, Hassmann-Poznańska 2010, Rosenfeld 2013, Boonacker 2013]. A ventillációs tubus elsősorban a hallás normalizálását, továbbá a krónikus gyulladásos folyamat gyógyulását segíti. Nincs hatással a betegséget kiváltó ok, a fülkütrdiszfunkció megszüntetésére, ezért kóroki terápiának nem tekinthető. A megfelelő alternatív terápiás eljárások hiánya részben a krónikus középfülgyulladás kialakulásáért felelős kórfolyamatok jelenlegi hiányos ismeretének tulajdonítható. Ez magyarázza a SOM terápiás megközelítésében országonként és intézményenként tapasztalható nagymértékű individualitást. A perzisztáló SOM rizikótényező a szerzett cholesteatomás középfülgyulladás kialakulása szempontjából [Tos 1984]. A retrakciós tasakok képződése a cholesteatoma megelőző állapotának tekinthető. A gyermekkori szerzett krónikus cholesteatomás típusú középfülgyulladások esetében, -bár újabb és újabb technikák kerültek kifejlesztésre a kimeneteli eredmények javítása érdekében-, a terápiás célok 50 éve változatlanok. A betegség eradikálása, a recidíva megelőzése, a száraz, öntisztulásra képes állapot elérése, a hallásfunkció megőrzése vagy rekonstrukciója gyakorlott fülsebész számára is komoly kihívást jelentő feladat. Klinikai munkám során nap mint nap tapasztalom, hogy a krónikus SOM esetek prevenciója, valamint a gyermekkori, szerzett krónikus cholesteatomás középfülgyulladások eredményes hosszútávú klinikai menedzselése megoldatlan gyermekfülészeti kérdés.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 A szerózus otitis media etiopatogenezise és terápiája

2.1.1 Etiológiai tényezők

A SOM etiopatogenezisének vizsgálatával számos szerző foglalkozott. Közülük az amerikai, izraeli, belga, dán, svéd, finn és holland munkacsoportok több évtizedes elkötelezett kutatásainak eredményei nagymértékben hozzájárultak a középfül ép és kóros működéséről alkotott jelenlegi ismereteinkhez [Bluestone 1974, 1975, 1977, 1983, 2008, Casselbrant 1989, Alper 2002, Schwartz 2003, Sadé 1966, 1979, 1989, 1994, 2003, 2008, Boedts 1977, Ars 1994, Matanda 2006, Gaihede 1997, 2013, Dirckx 1991, Khodaverdi 2013, Poe 2001, Andréasson 1976, Ingelstedt 1976, Haapkylä J. 2008, Schilder 1993, Rovers 1988, Boonacker 2014]. Hazánkban *Késmárki* és *Rezes* foglalkoztak a SOM potenciális etiológiai tényezőinek vizsgálatával, a dobüregi váladék összetétele és a SOM klinikai lezajlása közötti összefüggések kutatásával. A középfül váladék albumin/immunglobulin G aránya alapján a SOM esetek két csoportját tudták elkülöníteni, amely véleményük szerint az eltérő patomechanizmusra vagy stádiumra utal. Nem találtak összefüggést a középfülváladék összetétele és a klinikai tünetek alakulása között [Rezes 2007]. Szerózus otitis mediában szenvedő gyermekek középfülváladékában [Rezes 2009] sikerült kimutatniuk a humán bocavírus és enterovírus jelenlétét, továbbá a mukózus típusú váladékokban a mátrix metalloproteináz-8 szignifikánsan nagyobb előfordulását, amelynek szerepet tulajdonítanak a betegség kialakulásában [Lauhio és Rezes 2012]. A SOM komplex patogenezise azonban sok szempontból feltáratlan még ma is. A fülkürt diszfunkció mellett számos individuális (genetikai fogékonyság, kor, nem, allergia, immunrendszer, kraniofaciális rendellenességek) és környezeti tényező (felsőlégúti hurutok, szezonális, közösségbe járás, testvérek száma, dohányfüst expozíció, szoptatás elmaradása, cumizás, szocioökonómiai háttér) szerepét feltételezik a betegség előidézésében [Paradise 1997, Sadler-Kimes 1989, Ishijima 2000, Bylander 1980, 1983, Prellner 1992, Teele 1989, Kvaerner 1997, Chen 2012, Bluestone 1975, Austeng 2013, Casselbrant 1985, 2004, McBride 1989, Friedman 1983, Rovers 2004, 2006, Damoiseaux 2006, Rezes 2007, 2009, Csákányi 2012]. Az utóbbi évtizedek humán-, és állatkísérletei meggyőző bizonyítékokat

szolgáltattak *Politzer Ádám* közel 150 éves „*hydrops ex vacuo*” teóriájának megerősítésére, amely szerint a fülkürt elzáródása a középfülben nyomáscsökkenést és következményes transzszudációt eredményez a környező nyálkahártya vérereiből [Politzer 1903]. A fülkürt diszfunkció elsődleges oka [Bluestone 1974, 1975, Sato 1988, McBride 1989, Buchman 1994, Tasker 2002] lehet anatómiai (virális/bakteriális infekciót követő vagy allergiás eredetű gyulladás, gastrooesophagealis reflux, adenoid, tumor, cholesteatoma és polypoid granuláció) vagy funkcionális (m. tensor veli palatini diszfunkció, túl rugalmas porc vagy a tubalumen nyelés alatti beszűkülése) [Cantekin 1985, Takakashi 1987, Stenström 1991, van Heerbeek 2001, Swarts 2003, Mandel 2013]. Ez utóbbira jó példa a baro-otitis kialakulása repülőgéppel történő leszállás, bűvármerülés vagy hiperbárikus oxigénterápia során, amikor a légkörihez képest hirtelen kialakuló negatív középfülnyomás a fülkürt záródását okozza [Fernau 1992, Beuerlein 1997]. *Ingelstedt* és munkatársai saját esetük példáján szolgáltattak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a középfül aspirációt követően kialakult negatív középfülnyomás képes váladék transzszudációt előidézni a középfülben [Flisberg 1963]. *Doyle* [1988], *McBride* [1989] és *Buchman* [1995] felnőtt önkénteseken folytatott klinikai vizsgálataik során kimutatták, hogy a felsőlégúti vírusinfekció fülkürt-diszfunkcióhoz és nyomáscsökkenéshez vezet a középfülben. Középfül váladékgyülem megjelenését azonban kizárólag azokban az egyéneknél észlelték, akiknél előzőleg fülkürtműködési zavar állt fenn. *Alper* [1997], *Cantekin* [1980] és *Casselbrant* [1988] állatkísérleteik során azt tapasztalták, hogy a m. tensor veli palatini inának részleges vagy teljes excíziója, továbbá botulinumtoxin izomba injektálása után a középfülben nyomáscsökkenés és váladékfelszaporodás jelentkezett. *Swarts* [1995] majmok középfülének gázösszetételét és ily módon gáznyomását változtatva MRI vizsgálatokkal igazolta a légkörihez viszonyított negatív középfülnyomás effúziót előidéző hatását. A fentiekből arra következtethetünk, hogy a szerózus otitis media etiopathogenezise egy komplex folyamat. Kialakulásában az infekció, a helyi gyulladásos válasz, a középfül anatómiai és funkcionális eltérései, a gázcsere és gáznyomás egyensúly rendellenességei döntő szerepet játszanak.

2.1.2 Dobhártya patológia

A dobhártya patológiás eltérései alapvetőek a középfülgyulladás típusának meghatározásában. Szerózus otitis media esetén a dobhártya retrahált, pneumatikus otoszkóppal vizsgálva mobilitása csökkent vagy gátolt. A középfület részlegesen vagy teljesen vízszerűen átlátszó vagy sárgás színű váladék tölti ki. Kezdetben folyadék-gáz nível vagy gázbuborékok gyakran megfigyelhetők a dobhártya mögött. A hosszabb ideje fennálló esetekben a dobhártya oedemásan megvastagodott, opálosan csillogó, értágulatot mutató, finom anatómiai részletei elmosódottak. A középfül hangátvezetési tulajdonságainak gyengülésével párhuzamosan vezetékes típusú halláscsökkenés léphet fel. A dobhártya lehet tartósan retrahált állapotban, jelentősebb folyadékgyülem nélkül is. Az állapot visszafordíthatatlanná válik, amint a dobhártya a promontóriumhoz vagy a hallócsontláncolathoz letapad. A pars tensa egész területének érintettsége esetén atelektázia, majd adhezív otitis media alakulhat ki. Atelektázia esetén a dobhártya lamina propria részlegesen vagy teljesen atrófizált. A dobhártya merevségét és rugalmasságát elveszíti. Kialakulásában a normál középfülnyomás fenntartásának képtelensége meghatározó. A retrakció más esetekben kizárólag a dobhártya körülírt területeit érinti és ún. retrakciós tasakok képződnek. Ezek predilekciós helyei a pars flaccida területe és a pars tensa postero-superior kvadránsa. A tasakok mélyebbre húzódnak a középfül üregében és amennyiben a hallójárat felé kijáratuk beszűkül, a leváló keratin bennreked. A retenciót gyakran kíséri fokozott epiteliális megújulás, amely cholesteatoma mátrixot képez és a környező egészséges szövetekkel érintkező peri-mátrix-ból táplálkozik. A mátrixban termelődő proteolitikus enzimek az érintkező struktúrák pusztulását okozzák. A felszaporodott keratin különböző dermatopatogének és egyéb bakteriális kolonizációk táplálékául szolgál, amelyek előbb vagy utóbb fertőzést indítanak el. Jelenleg is vita folyik a cholesteatoma pontos definíciójáról. A fülsebészek egyik csoportja cholesteatomának tekint minden olyan állapotot, amikor a normál dobhártyasíktól mediálisan epiteliális keratin van jelen. Mások a cholesteatoma fogalmát fenntartják a keratin retencióval járó retrakciós tasakok és másodlagos fertőzések esetére.

2.1.3 A SOM és következményei kialakulásához vezető patomechanizmusok

Zárt fülkürt mellett a középfülben végbemenő gázcsere nyomásesést eredményez. A progresszíven csökkenő középfülnyomás a kapillárisok hidrosztatikai nyomását elérve transzszudációt és váladékszáporulatot okoz a középfül üregrendszerében. A krónikus SOM kezdeti hisztológiai elváltozásait értágulat és proliferáció, kereksejtes beszűrődés, nyálkahártya metaplázia, tubuláris nyáktermelő mirigyek képződése, a kehelysejtek denzitásnövekedése jellemzi a középfülben. Ezzel párhuzamosan a mucociliáris clearance funkció károsodik. A középfülváladék viszkozitásának jelentős szerepe van a mucociliáris diszfunkcióban [Takeuchi 1990]. A nyák reológiai tulajdonságai annak mucin összetételétől függenek. Az utóbbi időben számos mucin gén jelenlétét igazolták a középfül váladékban, valamint a nyálkahártya sejteiben. Ezek a komplex glikoproteinek az első vonalbeli nem specifikus védelmi mechanizmus részei. Számos molekula (tumor necrosis factor alpha, interleukinek), gyulladásos sejt és exogén anyag képes a mucin termelés kiváltására. A középfül perzisztáló váladékgyüleme rizikótényező a dobhártya strukturális károsodása szempontjából, mert az effúzió leukotriéneket, prosztaglandinokat és arachidonsav metabolitokat tartalmaz, amelyek helyi gyulladásos választ indíthatnak el [Yellon 1995]. Reaktív változások jelentkezhetnek a határoló dobhártyában és a középfül nyálkahártyájában. A dobhártya elektronmikroszkópos vizsgálatai gyermekeken 4-6 hét után rostszerűsítés jeleit mutatják. Három hónap elteltét követően a rostos réteg vastagsága csökken, míg a szubepiteliális rétegek vastagsága nő a kialakuló oedema és fibrosis következtében [Sano 1994]. A rostos réteg hasonló degenerációja és meszesedése figyelhető meg, elsőként a belső körkörös rostok érintettségével. Ezzel párhuzamosan a rostszerkezet helyreállítására irányuló mechanizmusok is megindulnak [Möller 1981]. A krónikus gyulladás szerepe alapvető a patomechanizmusban. A strukturális elváltozások kialakulásának incidenciája a váladékgyülem fennállásának időtartamával nő [Maw 1994]. A longitudinális vizsgálatok [Tos 1984] arra utalnak, hogy a SOM a krónikus középfülgyulladások különböző típusaihoz vezető megelőző állapotnak tekintendő. A tartós fülkürt működési zavar és a légkörihez viszonyított csökkent középfül nyomás elősegítheti a körülírt retrakciós tasakok kialakulását, a középfül atelektáziáját, a dobhártya

atrófiáját, a hallócsontláncolat erózióját. A körülírt dobhártya atrófia átmenetet képez a cholesteatoma kialakulása felé.

A cholesteatoma patogenezisével kapcsolatosan különböző elméletek kerültek megvitatásra az elmúlt évszázad óta. A leggyakoribb, szerzett forma kialakulásában a következő mechanizmusok szerepét feltételezik: immigráció, bazális hiperplázia, retrakciós tasak vagy trauma (a műtétet is beleértve). A krónikus gyulladásnak alapvető szerepet tulajdonítanak a létrejöttéhez vezető mechanizmusok többségében. Ezért a visszatérő, heves vagy elhúzódó lezajlású középfülgyulladásokat követően a dobhártya állapotának fokozott ellenőrzése javasolható. A retrakciós tasakok a cholesteatoma megelőző állapotának, precholesteatomának tekinthetőek. Nem ismert, hogy képződésükben a túl nagy nyomásgrádiensnek, a dobhártya körülírt mechanikai gyengeségének, esetleg mindkettőnek együttesen van-e szerepe. Kísérletesen igazolt, hogy a dobhártya nyomással szembeni ellenállását elveszíti egy gennyes középfülgyulladás fennállása alatt. Az azonban nem ismert, hogy ez maradandó elváltozást okozhat-e. Amennyiben igen, úgy egy későbbi csökkent középfül nyomás dobhártya retrakciót idézhet elő ezen a területen. Kérdéses az is, hogy miért éppen a pars flaccida és a postero-superior dobhártya terület a retrakciós tasakok predilekciós helye. Az egyik feltételezett ok, az előző gyulladások következtében ezeken a területeken meggyengült dobhártya. A másik lehetséges magyarázat, hogy az említett részekben a legrövidebb a távolság a dobhártya és a dobüreg mediális fala között, ahol nagyobb negatív középfülnyomás fennállásakor a dobhártya könnyebben letapadhat. További lehetőség, hogy ezeken a területeken a legvékonyabb a lamina propria, amely könnyen vezet az ektoderma és endoderma érintkezéséhez, amelyről feltételezik, hogy epiteliális destrukciót okoz. A mesenchyma perzisztálásának és a gyulladás okozta szerkezeti dobhártya elváltozásoknak együttesen szintén potenciális szerepet tulajdonítanak a retrakciós tasakok kialakulásában [Ruah 1992].

2.1.4 Terápiás irányelvek a SOM kezelésében

A gyermekkori SOM kezelési algoritmusához jelenleg az amerikai és az angol irányelvek nyújtanak támpontot [Rosenfeld 2004, Neff 2004, NIH&CE 2008]. Tíz éves korukig a gyermekek 80%-ánál észlelhető legalább egy alkalommal SOM, a téli hónapokban emelkedő incidenciával. A legtöbb esetben a dobüregi savós

váládékgyülem minden következmény nélkül gyógyul. A javulás megítélésére a tympanometria használatos, amennyiben a B típusú görbe A, C1, C2 típusra változik. A B típusú tympanogram azonban nem jelzi minden esetben korrekt módon a középfülváladék jelenlétét. Szensitivitása 81%, specificitása 74%-os szemben a tympanotomiával. Ennek ellenére egyszerű kivitelezhetősége miatt ez az eljárás az általánosan elfogadott módszer az állapotváltozás megítélésére. A 2-4 éves korosztályban történt felmérések szerint, az ismeretlen megelőző időtartamú SOM esetek ~25%-a oldódik 3 hónap alatt, amennyiben a tympanogram B típusról A/C1 típusra változását vesszük alapul. A 2 éves vagy idősebb gyermekek mintegy 30%-ánál a kétoldali, legalább 3 hónapja vagy hosszabb ideje dokumentáltan fennálló SOM spontán gyógyul 6-12 hónap után.

Több, nagyszámú betegen elvégzett, randomizált vizsgálat szerint az antihisztaminok és dekongesztánsok nem hatékonyak a SOM kezelésében, használatuk ezért nem javasolt. Az antibiotikumok és kortikoszteroidok hosszú távú eredményessége a felmérések szerint szintén nem bizonyított, ezért rutinszerű alkalmazásuk nem ajánlott. Allergia és SOM együttes fennállásakor a lokális szteroidok és antihisztaminok adásától várható javulás. Kontrollált vizsgálatok hiányában azonban egyelőre nincs elég bizonyíték az ok-okozati kapcsolat létezésére a két betegség között. A fentieknek megfelelően a halláspanaszt nem okozó esetekben, egyébként egészséges gyermekeknél az ajánlások szerint ma a várakozó megfigyelés (watchful waiting) a követendő eljárás, 3-6 havonta otoszkópia, tympanometria elvégzésével, a betegség megszűnéséig. Az optimális időintervallumot döntően a klinikum, a hallásküszöb, a szülői compliance, a gyermek és a környezet sajátosságai határozzák meg. A tünetmentes SOM általában spontán szűnik, ennek valószínűsége azonban a fennállás időtartamával csökken és kisgyermekkorban a visszaesés gyakori. Az alábbi rizikófaktorok előfordulása esetén a betegség spontán oldódása kevésbé valószínű:

1.) nyári vagy őszi kezdet; 2. a halláscsökkenés mértéke nagyobb, mint 30 dB a jobban halló fülön; 3.) a gyermeknél előzőleg már végeztek tubusbehelyezést; 4.) nem történt még adenotomia.

Három hónapnál hosszabb ideig fennálló SOM esetén indokolt a hallásvizsgálat elvégzése. A jobban halló fül hallásküszöbe alapján 3 kategória különböztethető meg a terápia szempontjából:

1. A hallásküszöb >40 dB (legalább közepes fokú halláscsökkenés). Perzisztálása esetén sebészeti beavatkozás elvégzése javasolt, mert az ilyen mértékű tartós halláscsökkenés kimutatottan befolyásolja a beszédet, a nyelvfejlődést és a tanulmányi előmenetelt [Davis 1986].
2. A hallásküszöb 21-39 dB közötti (enyhe halláscsökkenés). Átfogó audiológiai értékelés szükséges. Az enyhe halláscsökkenés nehézségeket okozhat a nyelv- és beszédfejlődésben, a tanulmányi előmenetelben. A terápiás javaslat egyénre szabott, függhet a fennállás időtartamától, a halláscsökkenés mértékétől, a szülői véleményről.
3. A hallásküszöb <20 dB (normál hallás). 3-6 havonta ismételt hallásvizsgálat szükséges a SOM fennállási ideje alatt.

A terápia szükségességének megítélésénél egyéb tényezőket is figyelembe kell venni. A ventillációs tubus nyelv-, és beszédfejlődésre gyakorolt hatásáról a vélemények eltérőek [Issa 1999, Browning 2010, Nurliza 2011]. *Paradise* [2001] felmérései szerint, a ventillációs tubus behelyezésnek a SOM fennállási időtartama alapján történő indikációja (3 hó $<$) nem javítja a kimeneteli eredményeket a beszéd, a nyelv, a kognitív, és a pszichoszociális fejlődés terén, egyébként egészséges kisgyermek esetén. *Roberts* és munkatársai [2002] kimutatták, hogy a családi környezet, az anya iskolázottsága, a szociális körülmények erősebb hatással vannak az iskolai előmenetelre, mint a SOM vagy a hallásküszöb, és egyénenként eltérő módon pozitív vagy negatív irányban módosíthatják a kimenetelt.

A perzisztáló SOM szomatikus és magatartászavarokat okozhat beleértve a hiperaktivitást és figyelmetlenséget, a viselkedés megváltozását [Bennett 2001] és negatív hatást gyakorolhat a gyermekek életminőségére. Randomizált vizsgálatok szerint perzisztáló SOM miatt gondozott kisgyermek egyensúlyszervi tünetei, viselkedése és életminősége a ventillációs tubus behelyezése után javul [Casselbrant 1995, Rosenfeld 2000]. Más fizikai tünetek, mint pl. a nyomásérzés a fülben, az alvászavarok, valamint a visszatérő akut középfülgyulladások szintén szükségessé tehetik a szellőztető tubus behelyezését. Kimutatott, hogy a tubus az akut otitis media abszolút incidenciáját legalább egy epizóddal csökkenti éves szinten [Casselbrant 1995, Rosenfeld 2000].

A „watchful waiting” nem ajánlott azoknál a gyermekeknél, akiknél a rendszeres kontroll nehezen kivitelezhető, vagy akiknél a SOM-al egyidejűleg beszéd- és

nyelvfejlődési, valamint viselkedési-, és tanulási problémák is fennállnak. Ők fokozottan veszélyeztetett csoportot képeznek. Ebben az esetben SOM diagnosztizálásakor a ventillációs tubus behelyezése a halláscsökkenés mértékétől függetlenül indokolt.

Összefoglalva, a ventillációs tubus behelyezése javasolható tehát azoknál a betegeknél, akiknél a középfül váladékgyüleme több, mint 3 hónapja fennáll és halláscsökkenés vagy más tünetek és panaszok is kísérik, a fokozottan veszélyeztetett csoportba tartozó gyermekeknél SOM egyidejű fennállásakor, valamint a dobhártya vagy a középfül strukturális eltérései esetén. A megfelelő eljárás megválasztása azonban minden esetben egyénre szabott. A vizsgálatok szerint a középfül váladék jelenléte gyermekenként 128 nappal csökkent a tubusbehelyezést követő évben. A hallásküszöb átlag 6-12 dB-lel javult, amíg a tubus funkcionált [Gates 1987].

Az előzőleg tubusbehelyezésen átesett gyermekek 20-50%-ánál alakul ki relapszus, amely ismételt sebészeti beavatkozást igényel. Ezekben az esetekben az adenotomia és paracentézis elvégzése javasolt ventillációs tubus behelyezésével vagy anélkül. A rizikócsoportba tartozó eseteknél a relapszus minimálisra csökkentése érdekében a ventillációs tubus behelyezése indokolt [Gates 1987]. Az adenotomia adenoiditisek, orrlégzési gátoltság és krónikus sinusitis együttes fennállása esetén a betegség oki kezelését jelentheti a fülkürt funkció javítása által, és az ismételt ventillációs tubus behelyezések szükségességét egyértelműen csökkenti [Casselbrant 2009, MRC 2012]. A ventillációs tubusok átlag 12-14 hónapon keresztül szellőztetik a dobüregt.

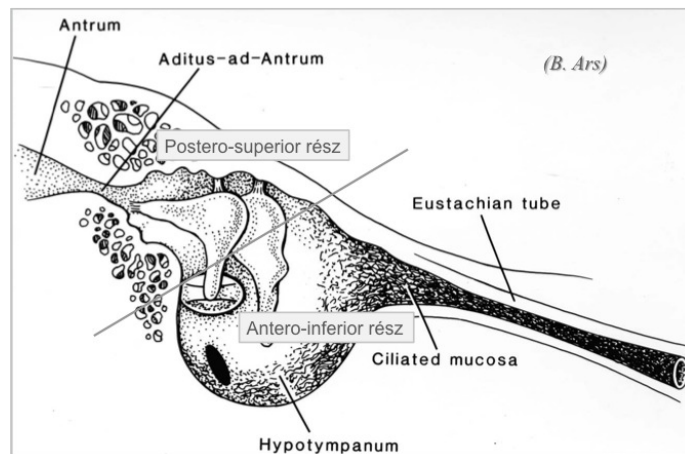
Ma még nem teljesen ismert, hogy mely tényezők vezetnek a SOM perzisztálásához, és maradandó következményeinek (körülrít dobhártya atrófia, atelektázia, hallócsontláncolati károsodás, dobhártya perforáció, tympanosclerosis, otorrhea és cholesteatoma) kialakulásához [Schilder 1997, 1999]. A ventillációs tubus hatékonyságáról alkotott nemzetközi vélemények a definitív középfül elváltozások megelőzésének tekintetében megosztottak [Tos 1989, Browning 2010, Khodaverdi 2013]. A fellelhető tanulmányok többsége, a betegség jellegzetességeiből adódóan, eltérő korcsoportú, tüneti skálájú (hallásküszöb) és fennállási idejű beteganyagot ölel fel, amely megnehezíti az eredmények összehasonlítását és az egységes terápiás álláspont kialakítását. A SOM szövődményeinek megelőzése, az atelektázias és cholesteatomás középfülek sebészete során a hosszútávú műtéti eredményesség

biztosítása megoldatlan gyermek fül-orr-gégészeti kérdés [Vartiainen 1995, Balyan 1997, Rombout 1999, Mishiro 2001, Rickers 2006].

2.2 A középfül funkcionális anatómiája

A középfül egy légtartalmú, összetett üregrendszer, amelynek a fülkürt, a dobüreg és az egyénenként változó kiterjedésű mastoid sejtrendszer (MSR) szerves részét képezi. A dobüregnek négy kiboltosulása van: az epi-, és hypotympanum, valamint a retro-, és protympanum. Az epitympanum a mastoid egymásba kapcsolódó légtartalmú cellarendszerével, míg a protympanum a fülkürt csontos szakaszával biztosítja az összeköttetést. A MSR középfül működésben betöltött élettani szerepe sok szempontból tisztázatlan. Annyi bizonyos, hogy légtartalma szerepet játszik a környezeti nyomásváltozások (repülés, liftezés, búvárkodás, stb.) tompításában. Morfológiai felépítése, hisztológiai szerkezete, továbbá a humán és állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a középfül légtartalmú üregrendszere és az azt bélelő nyálkahártya vérerei között gázcsere zajlik [Ars 1997, Hamada 2002, Matanda 2006]. A nyálkahártya felszín nagysága a középfülben zajló gázcsere egyik meghatározó tényezője. A normál felnőtt középfül nyálkahártya felszínének kiterjedéséről elsőként *Park* [2000] közölt adatokat 3D CT vizsgálat alapján. Megállapította, hogy a jól pneumatizált MSR kiterjedt, a térfogattal arányos nyálkahártya felszínnel rendelkezik. Elsőként *Chatellier* és *Lemoine* [1946] számoltak be újszülöttnél a dobüreget felső harmadában szűkítő, két helyen átjárható ún. inter-attico-tympanalis membrán létezéséről. *Proctor* [1971] a képlet meghatározó szerepét hangsúlyozta a szuppuratív középfülgyulladások terjedésében. Később *Palva* és *Johnson* [1995] temporális csontok vizsgálata során a diaphragma pontos topográfiai jellemzését adták. *Ars* és *Ars-Piret* [1997] hisztológiai vizsgálataik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a középfül morfológiailag és funkcionálisan a diaphragma mentén két részre különíthető. Az elsősorban a mukociliáris clearance funkcióért felelős diaphragma alatti antero-inferior részre, amely a pro-, meso-, és hypotympanumot foglalja magába és szekretoros, valamint nem-szekretoros csillósejteket tartalmaz. Az antero-inferior terület közlekedik a diaphragma feletti postero-superior résszel, amely az epitympanum, aditus ad antrum, antrum és MSR komponensekből áll, és amely

gazdagon erezett köbhámsejt borítása révén elsősorban a gázcsere szolgálatában áll (1. ábra).



1. ábra

A középfül funkcionális tagozódása

(Forrás: Bluestone C. Eustachian tube. Hamilton, London: BC Decker Inc., 2005)

A postero-superior rész kórfolyamatai a gázcserefunkció megváltozása révén körülírt dobhártya atrófia és szerzett cholesteatoma kialakulását eredményezhetik. A diaphragma részleges vagy teljes elzáródásának jelentőséget tulajdonítanak a retrakciós tasakok lokalizációjában. *Ars* [1997] a nyálkahártya vérerei és a lamina basalis közötti távolságot egészséges középfülekben szignifikánsan rövidebbnek mérte a középfül postero-superior részén az antero-inferior részhez viszonyítva.

2.3 A középfül (MSR) pneumatizációjának vizsgálata

Az MSR egészséges egyéneknél általában jól fejlett. Ugyanakkor, számos szakirodalmi adat támasztja alá a fülkürt diszfunkció, gyenge mastoid pneumatizáció, krónikus SOM és cholesteatoma kialakulása közötti pozitív összefüggést. Az egymásba kapcsolódó légtartalmú mastoid cellák térfogatának közvetlen meghatározása nehéz. A MSR kiterjedésének vizsgálatára korábban planimetriás és volumetriás mérési módszerek terjedtek el. A planimetriás eljárás során [Diamant 1940, Flisberg 1963, 1965, Hug 1981, Lindeman 1981, Todd 1987] az os temporale régiójának laterális röntgenfelvételén, a szabálytalan kontúrú MSR kerületének ún. planiméterrel történő kijelölését követően, a MSR területét a mérőeszköz

automatikusan kalkulálja. A két-dimenziós (2D) röntgenfelvételeken alapuló planimetriás módszer kidolgozásában *Diamant* szerepe alapvető. Ez a módszer elsősorban a MSR kiterjedés azonos korú egyének közötti összehasonlítására alkalmas. A volumetriás eljárás során a középfül térfogatának direkt meghatározása a perforált dobhártyán keresztül a hallójáratba csatlakozó manométer segítségével történik. A korrekt mérés zárt fülkürtöt igényel, amely korlátozza az eljárás klinikai alkalmazhatóságát [Silbiger 1950]. A négyzetcentiméterben meghatározott MSR kiterjedés az összehasonlító vizsgálatok során [Todd 1987] nem mutatott erős összefüggést ($r=0,57-0,74$) a közvetlenül mért MSR térfogattal. A középfül normál és patológiás működésének pontosabb tanulmányozása tényleges térfogat és felszín adatokat igényel, amelynek meghatározása a computer tomográfiás (CT) vizsgálatok alapján lehetséges. Több szerző is foglalkozott a felnőtt középfül térfogatának három-dimenziós (3D) CT rekonstrukciós elemzésével [Todd 1987, Ito 1997, Park 2000, Luntz 2001, Vrabec 2002, Koc 2003, Lee 2005]. Az 1. táblázat adatai szerint a mért térfogat átlagok tekintetében nincs számottevő eltérés az egyes szerzők adatai között. Kisebbségek adódhatnak a vizsgált populáció sajátosságaiból, valamint a mérési eljárás során alkalmazott eltérő beállításokból. A térfogat tartományok között megnyilvánuló nagyobb különbségek a bizonytalan középfül előzményekből (cadaver vizsgálatok) adódhatnak.

Szerzők	A vizsgált populáció kora (év)	Térfogat (ml)	
		Átlag	Tartomány
Park et al.	20-53	10,4	6,2-20,5
Luntz et al.	Felnőtt	6,6	1,3-12,7
Lee et al.	19-44	7,1	2,01-8,4
Vrabec et al.	Felnőtt	5,5	0,7-18,8
Koc et al.	15-72	7,9	4,0-14,0
Todd et al.	13-26	7,6	1,8-15,6

1. táblázat

Más szerzők által mért 3D CT rekonstrukciós középfül térfogat értékek (átlag és tartomány) egészséges egyéneknél

Előttünk *Todd* [1987] és *Koc* [2003] közölt szórványos 3D CT rekonstrukciós gyermek középfül térfogat értékeket felnőttekkel vegyes normál populáción. Korcsoportonkénti bontásban normál gyermek középfül térfogat adatokat kizárólag *Lee* [2005] tett közzé, aki 6 (3 leány/3 fiú) 0-9 év közötti és 7 (5 leány/2 fiú) 10-19 év közötti gyermek mastoid pneumatizációjának 3D CT rekonstrukciós vizsgálata kapcsán az átlagos térfogatot 3,3/4,3 ml és 7,3/6,9 ml kiterjedésűnek találta a két vizsgált korcsoportban, leányok/fiúk esetén, következetesen. Patológiás gyermek középfül pneumatizációra vonatkozó 3D CT rekonstrukciós adat azonban nem volt fellelhető korábban a szakirodalomban.

2.4 A gáznyomás egyensúly fenntartása a középfülben

A középfül, szabályozó mechanizmusai révén képes az élettani nyomás és térfogatváltozások kiküszöbölésére, a légköri nyomással történő gáznyomás egyensúly biztosítására. A MSR térfogata, nyálkahártya felszíne, a dobüreg és a fülkürt kulcsszerepet játszanak ebben a rendkívül finoman szabályozott, részleteiben ma még kevésbé ismert komplex folyamatban. A légkörihez közeli középfülnyomás és a lobmentesség a jó hallás feltétele. A középfül fizikai állapotában bekövetkező változások, mint pl. váladékgyülem felszaporodása vagy az atmoszférától eltérő nyomás kialakulása, hallásküszöb emelkedést okozhat. A gáznyomás egyensúly fenntartása egyrészt a dobhártya compliance, a MSR, valamint a fülkürtműködés összjátékán, másrészt felsőbb központi és perifériás idegi szabályozáson keresztül érvényesül. Szöveti vizsgálatok adatai, továbbá állat-, és humánkísérletek eredményei alapján feltételezik, hogy a dobhártyában és a középfülben (mastoidban) elhelyezkedő mechano-, és kemoreceptorok afferens pályákon keresztül információt továbbítanak a központi idegrendszer felé. A vizsgálatok arra is utalnak, hogy a fülkürtműködés, továbbá a mastoid nyálkahártya kapillárisainak keringése és ezáltal a gázcsere funkció efferens kontroll alatt áll. A belső feedback mechanizmusról egyelőre kevés információ áll rendelkezésre [Holborow 1975, Rockley 1992, Rinaldi 2013]. A dobhártya, mint aktív nyomás puffer vesz részt a steady-state állapot fenntartásában. Rugalmasságánál fogva szerepe a hirtelen, kis nyomásváltozások kiegyenlítése.

A fülkürt többnyire zárt és csak 15 Hgmm (2 kPa) feletti nyomáskülönbség kialakulása esetén nyílik meg spontán [Doyle 1995]. A dobüreg felől pozitív nyomással könnyebben nyitható, mint az orrgarat felől. Nyeléskor azonban a m. levator és tensor veli palatini összehúzódása révén egy perisztaltikus nyomáshullám indul a pharyngeális oldal felől, amely kis levegőbólust továbbít a középfül ürege felé. Az izmok elernyedésekor ellenkező irányú szívóhatás érvényesül, amely a váladékot mintegy kiszívja a középfül üregéből. A fülkürtműködés és a középfül nyomáscsökkenésének vizsgálatáról és jelentőségéről hazánkban *Balatoni és Czigner* [1983], *Mink és Bauer* [1984, 1985, 1989] számoltak be közleményeikben. Nemzetközi viszonylatban *Bluestone* [1975, 1977, 2008], *Sadé* [1989, 2004], valamint *Gaihede* [2010, 2013] munkacsoportjának vizsgálatai kiemelkedőek. *Sadé* a középfül és fülkürt közötti gázcsere modellezése során arra a megállapításra jutott, hogy átlagos körülmények között nyeléskor lényegesen több levegő képes átáramlani a fülkürtön, mint amennyi a nyomáskiegyenlítéshez feltétlenül szükséges. A középfül és légköri levegő közötti nyomáskiegyenlítődés élettani körülmények között igen szűk fülkürt esetén is szinte azonnal megvalósul. A nyomáskiegyenlítődés kizárólag a fülkürt teljes elzáródása esetén hiúsul meg. *Gaihede* kísérletesen előidézett középfül nyomásváltozások kiegyenlítésében vizsgálta a fülkürtműködés hatékonyságát és megállapította, hogy normál funkció esetén a nagyobb nyomásváltozások több fülkürtnyitás során, szakaszosan egyenlítődnek ki a légköri nyomással, a fülkürt nyitvatartási ideje nem változik.

A MSR képezi a középfül legfontosabb légtartalmú térfogatát és gázcserefelszínét. Szerepe az élettani nyomásváltozások passzív kiegyenlítése. Ennek hatékonysága a MSR térfogatával egyenesen arányos. *Doyle* matematikai leírásai [2007] azonban arra utalnak, hogy a MSR, passzív nyomás puffer funkciója mellett, térfogatától függően a gázcserét és következményesen a középfül gáznyomásváltozását is befolyásolni képes. Ez utóbbi azt feltételezi, hogy a középfül felszín/térfogat aránya térfogatfüggő. Számításait azonban a munkacsoport humán klinikai vizsgálati adatai nem támasztották alá [Swarts 2012]. A középfül gázösszetételének és szellőzésének vizsgálatával hazánkban *Fücsök* [1996, 1999, 2007] foglalkozott. A középfülben zajló gázdifúzió matematikai leírásával és gáztérfogat kalkulációival megerősítette, hogy a középfül atmoszférától eltérő gázösszetételének és légkörihez hasonló

össznyomásának fenntartásában a középfülben zajló gázcsere és a fülkürtműködés összehangolt, egymást kiegészítő működése szükséges. Az egyik komponens zavarát a másik rész működése szűk határok között kompenzálni képes.

2.4.1 A középfül gázösszetételét és nyomását befolyásoló tényezők

A középfül gázterét a környező anatómiai struktúrákkal folytatott gázcsere tartja fenn. Az emberi szervezetben uralkodó parciális gáznyomásértékeket különböző szerzők adatai alapján a 2. táblázatban foglaltuk össze [Harell 1996, Felding 1998, Fink 2003].

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
	PARCIÁLIS NYOMÁSÉRTÉKEK (Hgmm/daPa)						
	Középfül VT in situ*	Középfül **	Nyálkahártya	Véna	Artéria	Orrgarat	Atmoszférás levegő 37 °C
O ₂	138 (1839.8)	40 (533.3)	40 (533.3)	38 (506.6)	93 (1239.9)	112-120 (1493.2-1599.8)	150 (2000)
N ₂	570 (7599.3)	623 (8306)	573 (763.9)	575 (7666)	575 (7666)	557-569 (7426-7586)	563 (7506)
CO ₂	5 (66.7)	50 (666.6)	46 (613.3)	44 (586.6)	39 (519.9)	27-32 (359.9-426.6)	0
H ₂ O	47 (626.6)	47 (626.6)	47 (626.6)	47 (626.6)	47 (626.6)	47 (626.6)	47 (626.6)
Összesen	760 (10132.5)	760 (10132.5)	706 (9412.5)	704 (9385.9)	754 (10052)	760 (10132.5)	760 (10132.5)

*Ventillációs tubus in situ; **Állandósult állapot, periodikus fülkürtműködés

2. táblázat
Parciális és totális gáznyomásértékek az emberi szervezetben
(O₂-oxigén, N₂-nitrogén, CO₂-széndioxid, H₂O-vízgőz)

Állandósult állapotban a középfül gázösszetétele a vénás vér gázösszetételéhez hasonló. Nyomásváltozásait döntően a parciális N₂ nyomás változása alakítja. E gáz esetében ugyanis nagy különbség fedezhető fel a középfül-nyálkahártya és a középfül-orrgarat viszonylatában. Az állandósult állapotban mért középfül parciális gáznyomásértékek eltérőek a ventillációs tubust viselő középfül parciális gáznyomásértékeitől. Utóbbi inkább az atmoszférás (orrgarati) levegő gázösszetételéhez közelít (2. táblázat I., II. és VI., VII. oszlopa).

A középfül gázösszetételét és nyomását meghatározó alapvető hatásokat a 2. ábra foglalja össze. Ezek a következők:

1. Gázcsere a középfül és a belsőfül folyadéktere között a kerekablak membránján át.

A diffúzió időállandója feltehetően olyan nagy, hogy az lényegében elhanyagolható a nyálkahártyán és a fülkürtön át megvalósuló diffúzióhoz képest [Doyle 2000].

2. Gázcsere a középfül és a légköri levegő között a dobhártyán át.

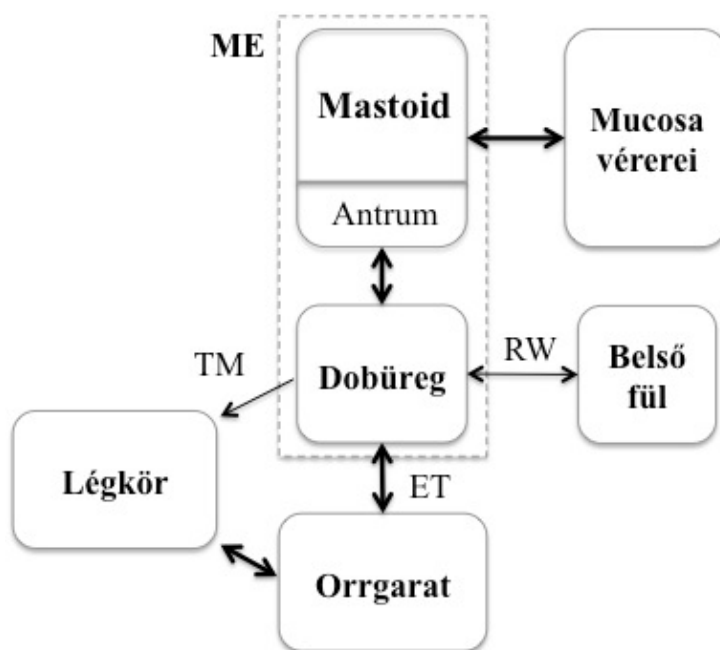
A dobhártya permeabilis különböző gázokra [Elner 1970]. Feltehetően főként a CO₂ eltávolításában vesz részt, amelynek gradiense a vénás vérből a középfül ürege felé irányul. Doyle vizsgálatai alapján [1998] a diffúzió sebessége kisebb a középfül és a környező nyálkahártya véreire között zajló gázcserénél (1:180). Ezt alátámasztja, hogy a dobüregben felszaporodó CO₂ képes kidomborítani a dobhártyát. A dobhártya compliance élettani körülmények között szerepet játszik a középfül gáznyomás állandóságának fenntartásában. Hatása elsősorban a kis középfül nyomásingadozások kompenzációjára irányul.

3. Gázcsere a középfül és a környező nyálkahártya véreire között.

Zárt fülkürt mellett a középfület kitöltő levegő és a környező vérerek parciális gáznyomás különbségei (elsősorban N₂, O₂, CO₂) gázcserét eredményeznek a középfül postero-superior részének (epitympanum, MSR) nyálkahártyáján át [Pau 2009]. Az oxigén és nitrogén abszorpciója a középfül ürege felől a vénás vér felé irányul, míg a széndioxid diffúziója ezzel ellentétes. A nyálkahártyán át zajló gázcserét a nyálkahártya tulajdonságai, az egyes gázok diffúziós sebessége, és az érrendszer jellemzői alakítják. Élettani körülmények között a középfül nyomása az atmoszférás nyomástól nem tér el jelentősen. Ugyanakkor a középfül gázösszetétele a légköritől eltérő. Ennek oka egyrészt a középfülben zajló gázcsere, másrészt a középfül a fülkürtön át az orrgarati levegőből töltődik, amely több széndioxidot és kevesebb oxigént tartalmaz, mint az atmoszférás levegő. A középfület kitöltő gázok parciális nyomásgradienseinek eredője -56 Hgmm (-746,6 daPa) nyomáskülönbséget eredményez a középfül és a vénás vér között, amely gázcseréhez és következményes nyomáscsökkenéshez vezet a középfülben (2. táblázat).

4. Gázcsere a középfül és a légköri levegő között a fülkürtön át.

A nyomás kiegyenlítődését és a gáznyomás egyensúly fenntartását a középfülben a periódikus fülkürtnyitás biztosítja. A fülkürt szelepszerűen működik. Nyugalmi pozícióban zárt. A m. tensor és levator veli palatini izmok aktív működése szükséges a megnyitáshoz és a lumenén keresztül történő gázáramláshoz. Normál állapotban ez egy periodikus, aktív folyamat. A lumenen naponta átáramló levegőmennyiség nem túl nagy, nyugalmi körülmények között, egészséges embereknél naponta mintegy 1 ml (fülkürtnyitásonként kb. $1\text{--}2\text{ }\mu\text{l}$). Ez azonban a test, ill. fejhelyzettől és ébrenléti állapottól is függ [Jonson 1969, Hergils 1985]. Azonos mennyiségnek el kell vesznie a környező szövetekben, ha létezik állandósult állapot [Mondain 1997, Mover-Lev 1998, Felding 2003, Sadé 2004]. A fülkürt szélsőséges környezeti hatások (repülés, bűvárkodás, robbanás) érvényesülése esetén egyrészt biztonsági szelepként funkcionál a középfül nyomástúlsúlyának levezetésében, másrészt a hirtelen fellépő negatív középfülnyomás kiegyenlítésében van szerepe.



2. ábra

A középfül gázösszetételét és nyomását meghatározó tényezők
(ME-középfül, TM-dobhártya, RW-kerekablak, ET-Eustach kürt).

A nyilak a diffúzió irányát jelzik, a vastagabb vonalak a fontosabb gáztranszport útvonalakat mutatják.

2.5 A matematikai modellek jelentősége a középfülműködés tanulmányozásában

A középfül gáznyomás szabályozásának in vivo tanulmányozása problémás, mert egy zárt rendszerrel van dolgunk, amely megnehezíti a középfülműködéssel kapcsolatos különböző elméletek helyességének igazolását. Az állatkísérletekből származó adatok nem adaptálhatók közvetlenül az emberi középfülre. Jelentős előrelépést jelentett a matematikai és számítógépes modellezés elterjedése. Alkalmazásával hatékonyan elemezhetők a középfülműködést befolyásoló potenciális tényezők, azok egymásra hatása, a krónikus középfülgyulladás kialakulásához vezető patomechanizmusok. A matematikai leírások megbízhatóságának ellenőrzése azonban kulcsfontosságú a modellezés során. A XX. század végén *Ostfeld* és *Silberberg* [1991] foglalkoztak a középfülnyomás időbeli alakulásának matematikai leírásával adott térfogatú középfülben, zárt fülkürt mellett. Később *Hergils* és *Magnuson* [1994] tesztelték ezt a modellt eltérő térfogatú középfülek és zárt fülkürt esetén. Modell becsléseiket azonban nem sikerült kísérleti eredményekkel alátámasztaniuk. A középfülműködés leírására irányuló első ún. kompartment modell megalkotása *Doyle* és munkatársainak [1999, 2000] nevéhez fűződik, amelyet a középfül váladék jelenlétének és relatív mennyiségének diagnosztizálására fejlesztettek ki. Három kompartment (légtér, folyadéktér, nyálkahártya/vérerek) között vizsgálták a gázcsere alakulását zárt fülkürt mellett. Modellezésük során állatkísérleti adatokat alkalmaztak, elérhető humán kísérleti adatok hiányában. A modell validálását is állatkísérleteken végezték, funkcionális fülkürt obstrukció előidézésével, ezért eredményeik nem vonatkoztathatóak közvetlenül az emberi középfülműködésre. E modellek legfőbb hátránya az, hogy számos mesterséges paramétert alkalmaztak a matematikai leírások során. A levegő tartalmú középfül és a környező nyálkahártya vérerei között zajló gázcsere fent említett problémát kiküszöbölő, gázdinamikán alapuló új modelljének megalkotása *Fink* és *Ar* [2003] nevéhez kötődik. Modellezésük során humán kísérleti adatokat alkalmaztak. Matematikai modellezésük eredményei jó egyezést mutattak az in vivo humán kísérletek eredményeivel, ezért matematikai leírásaik, és az általuk kalkulált diffúziós állandók megfelelő kiindulási alapot képeznek a további kutatás számára. A szakirodalomban nincs tudomásunk olyan matematikai modell leírásról, amely a középfülben zajló gázcserét a normál és kóros fülkürtműködéssel együtt veszi figyelembe.

2.6 A mastoid obliteráció jelentősége a cholesteatoma sebészi terápiájában

A krónikus SOM esetek egy részében körülírt dobhártya atrófia, atelektázia és cholesteatoma képződés lép fel, amelyet vezetékes típusú, közepes fokúig terjedő halláscsökkenés is kísérhet. Az atelektáziás és cholesteatomás középfülekben a hallásfunkció helyreállítása, a hosszútávú műtéti eredményesség biztosítása nagy tapasztalatú fülsebészek számára is komoly kihívást jelent. A posztoperatív szövődmények (perzisztáló váladékozás, recidív atelektázia és cholesteatoma, hallásproblémák) előfordulása gyakori [Siim 1987, Yung 2011, Kasenömm 2013]. E téren ígéretesnek mutatkozik az utóbbi időben elterjedő mastoid obliteráció. Szórványos közlemények a technika alkalmazásáról már a XX. század második felétől kezdődően fellelhetők a szakirodalomban [Palva 1968, Tos 1969, Shea 1972, Dornhoffer 1999]. Nagyobb gyermek beteganyagon elsőként *Silvola* [1999], *Vercruysse* [2008] és *Sun* [2010] számoltak be pozitív kezdeti és hosszútávú eredményeikről mind a recidíva csökkentése, mind a hallásjavítás terén. A beavatkozás során komplett cholesteatoma szanáció történik nyitott technika alkalmazásával, majd teljes rekonstrukció a mastoid és az epitympanum obliterálásával, a hallójáratfal felépítésével és hallásjavítással, amely végül egy ~0,6 ml légtartalmú középfület eredményez. A technika hosszútávú eredményességét egyrészt az ilyen feltárásból elvégezhető megfelelő cholesteatoma szanáció, másrészt a középfül gáznyomás egyensúly stabilizálása szolgálja. A gáznyomás egyensúly normalizálódásának élettani háttere azonban nem ismert.

2.7 Célkitűzések

Jelen kutatás az ép és kóros középfülműködés pontosabb megismerésére irányul. Munkánk során arra kerestük a választ, hogy a középfül anatómiai (térfogat, felszín, felszín/térfogat arány) és élettani (gázcsere, gáznyomás egyensúly) tényezőinek változása milyen szerepet játszik a gyermekkorban magas prevalenciájú krónikus savós középfülgyulladás kialakulásában, perzisztálásában, a következményes dobhártya atrófia, középfül atelektázia és cholesteatoma kialakulásában. Elemeztük a krónikus SOM és következményei kialakulásáért felelős potenciális tényezőket. Megvizsgáltuk, hogyan javítható a cholesteatoma sebészet hosszútávú műtéti eredményessége a mastoid obliterációs technika alkalmazásával. Adatokat gyűjtöttünk arra vonatkozóan, hogy ez a kórélettani megközelítésen alapuló műtétechnikai eljárás milyen módon járul hozzá a középfül gáznyomás egyensúlyának normalizálásához. A következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Milyen sajátosságok jellemzik az egészséges és kóros középfül pneumatizációt a 2-18 év közötti egészséges és korcsoport azonos krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben?
2. Hogyan változik a gáznyomás a középfülben eltérő középfül térfogatok, valamint ép és kóros fülkürtműködés esetén?
3. Hogyan alakul a középfül gáznyomás egyensúlya mastoid obliterációt követően?
4. Hogyan változik a középfül pneumatizáció (térfogat, felszín, felszín/térfogat arány) a krónikus SOM esetekben 5 év után?

3. Betegek és vizsgálati módszerek

3.1 A középfül pneumatizáció összehasonlító vizsgálata 2-18 év közötti egészséges, valamint korcsoport azonos krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

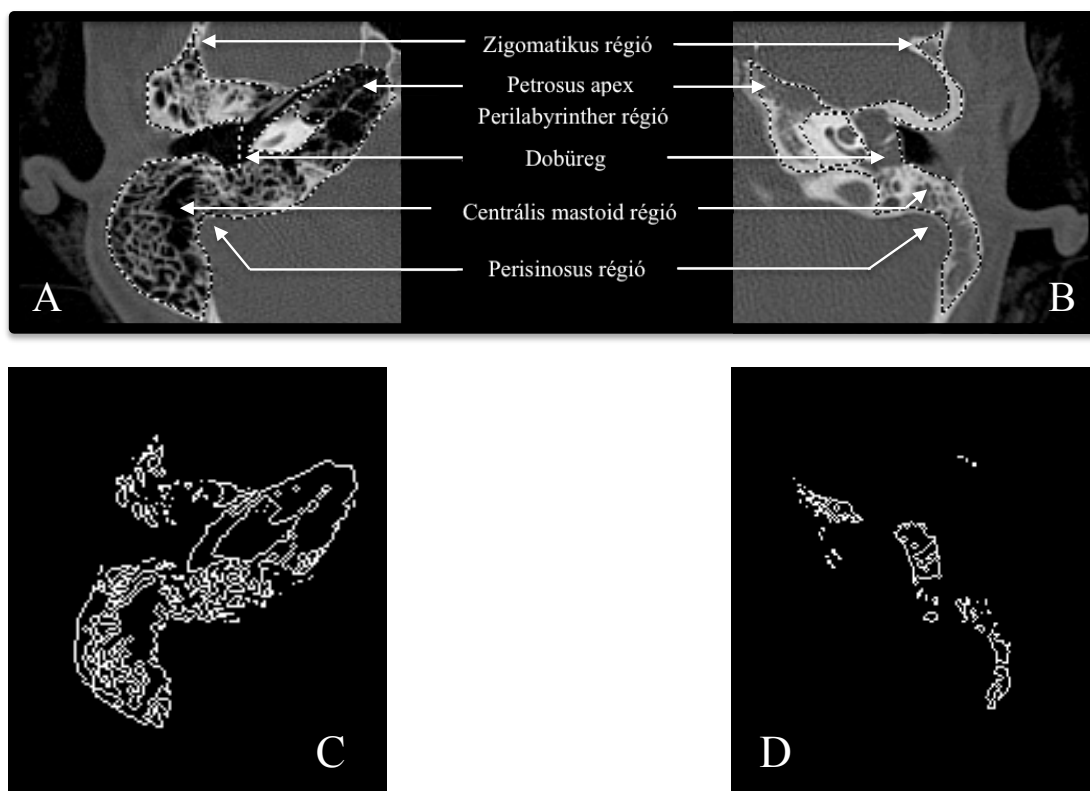
A vizsgálatokba összesen kilencvenhat 2 és 18 év közötti gyermeket (46 leány és 50 fiú) vontunk be, akiknél intézményünkben koponya CT vizsgálat készült. Negyven fülészeti előzmény nélküli gyermek (24 lány és 16 fiú; átlag kor $\pm$ SD: 8,51 $\pm$ 4,2 év) képezte az egészséges kontroll csoportot (74 fül), akiknél a koponya CT vizsgálat fejtrauma vagy intracraniális térfoglaló folyamat kizárására történt. A negatív fülészeti anamnézis (az elmúlt 3 hónapban nem volt középfülgyulladás, általánosságban kevesebb, mint 3 akut gennyes középfülgyulladás az előzményben) mellett negatív otoszkópos lelet, A vagy C1 típusú tympanogram (3 középfül) volt a csoportba vételi kritérium. A betegcsoportba 56 előzőleg adenotomizált gyermek (22 leány és 34 fiú; átlag kor $\pm$ SD: 7,1 $\pm$ 3,2 év) került beválasztásra, akik krónikus SOM miatt legalább egy éve gondozás alatt álltak fül-orr-gégészeti szakrendelésünkön. Valamennyi beteg előzményében legalább egy ventillációs tubus behelyezés szerepelt. További kritérium volt a dobhártya retrakció, a savós vagy nyákos dobüregi váladékgyülem jelenléte a dobhártya korlátozott mozgathatóságával, valamint a B vagy C2 típusú tympanogram. A betegcsoportban a nemi megoszlás a fiúk nagyobb arányát (61%) mutatta. Az egészséges és betegcsoport koreloszlása és korátlaga között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,0982$, Mann-Whitney próba).

A CT vizsgálatok Light-Speed Ultra CT; General Electrics, Waukesha, WI, USA készülékkel történtek, megfelelő felvilágosítást követő szülői beleegyezés után. A traumatológiai és neurológiai betegek CT vizsgálatát konvencionális technikával végeztük (normál dózis, orbitomeatalis sík). Azokat a középfületeket, ahol piramiscsont törés és következményes hematotympanon igazolódott (6 középfül), kizártuk a vizsgálatból. A betegcsoport képalkotó vizsgálatára speciális alacsony dózist alkalmaztunk (120 kV, 100 mA, axiális sík), a mastoidban zajló gyulladásos folyamat megítélésére. Ebben a csoportban négy beteg kivételével mindkét fül érintett volt.

A képek DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) fájlba történő konvertálását követően a feldolgozást saját fejlesztésű szoftver segítségével végeztük. A középfül térfogat és felszín meghatározására alkalmas mérési eljárás és szoftver

létrehozása a Budapesti Műszaki- és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar Egészségügyi mérnök szakos hallgatójának munkája [Jósvai 2008]. Az adatok CD-re mentése egységesített paraméterek mentén (szeletvastagság: 1,25 mm; matrix: 512 x 512; vertebra algoritmus) történt. A középfül légtartalmának meghatározására a -1024 Hounsfield egység (HU) alsó küszöb (levegő) és a -200 HU felső küszöb (nyák, lágyrész), míg a középfül csontszerkezetének összehasonlító mérésére a -1024 Hounsfield egység (HU) alsó küszöb (levegő) és a +200 HU felső küszöb (trabekuláris csont) értékeket alkalmaztuk [A Computer Tomograf 2009]. Az utóbbi értéktartomány nem veszi figyelembe a nyák vagy lágyrésztartalmat és nyálkahártya bélést, így túlértékeli az aktuális térfogatot és felszíni kiterjedést a középfülben. Ez a beállítás bizonyult kizárólagosan alkalmasnak az egészséges légtartó és a nyákkal vagy lágyrésszel telt középfül csontos cellularizációjának összehasonlítására.

A középfül határainak szeletenkénti kijelölését követően a 3D rekonstrukciót és felszín, térfogat meghatározást a szoftver automatikusan végezte. A mérések során a dobüreg, antrum, periantralis, centrális mastoideális, tegmentális, sinodurális, perisinus, perifaciális, apikális, zygomaticus és perilabyrinter régiókat vettük figyelembe (3. ábra).



3. ábra

A mastoid sejtek kiterjedésének és struktúrájának grafikus megjelenítése a temporális csont axiális komputertomográfias képén saját fejlesztésű szoftver alkalmazásával

A és B, két hasonló koru gyermek bal és jobb oldali temporalis csontjának komputertomográfias képe.: A bal oldalon egy jól fejlett, egészséges mastoid cellarendszer látható (A). A jobb oldali kép egy krónikus szeromukózus otitis media miatt gondozott gyermek mastoid sejtjeit mutatja (B). A dobüreg, a perilabyrinthér-, centrális mastoid-, és perisinosus régiók ebben az esetben nyákkal csaknem teljesen kitöltöttek. A középfül térfogatának számítása a szaggatott vonallal jelölt terület figyelembevételével történt szeletenként, a szeletvastagságokra tekintettel (A és B). A felszín kalkulációját a magas denzitású vonallal körülhatárolt csontstruktúrák kerületének mérésével végeztük, szeletenként, figyelembe véve a szeletvastagságot (C és D). Nagy kiterjedésű, egészséges cellarendszer látható a C ábrán, míg a sejtrendszer szegényes és kevésbé struktúrált a krónikus SOM esetet mutató D ábrán.

A 40 egészséges és az 56 krónikus SOM miatt gondozott gyermeknél meghatároztuk a csontos középfül cellularizáció (továbbiakban pneumatizáció) térfogat és felszín értékeinek csoport átlagát és korcsoport átlagait. Az egészséges csoportban vizsgáltuk a középfül pneumatizáció nemenkénti alakulását a kor függvényében. A két vizsgálati populációban összehasonlítottuk a középfül pneumatizáció korcsoportok szerinti jellemzőit és vizsgáltuk a jobb és bal oldali középfül felszín-, és térfogat értékek korrelációját. A szövödményes klinikai lefolyású SOM eseteket a dobhártya körülírt struktúrális eltérései jellemezték, amely *Sadé* klasszifikációja [1979] szerinti II-IV fokozatnak felelt meg (3. táblázat).

A statisztikai analízis SPSS szoftver segítségével történt (SPSS, Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Az egészséges és a betegcsoport térfogat és felszín átlagának összehasonlítását a Mann-Whitney próba alkalmazásával végeztük. Statisztikailag szignifikáns különbségnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Fokozat	Megjelölés	Jellemzés
1	Retrahált dobhártya	A dobhártya enyhe benyomódása
2	Súlyos retrakció	A retrahált dobhártya eléri az incust vagy a stapest
3	Atelektázis	A dobhártya eléri a promontoriumot
4	Adhezív otitis	A dobhártya a promontoriumhoz tapadt

3. táblázat
A pars tensa retrakciók osztályozása *Sadé* [1979] javaslata alapján

3.2 A középfül gáznyomás egyensúlyának vizsgálata normál és kóros körülmények között matematikai modell alkalmazásával

Modell leírás: A modellezés során *Fink* és *Ar* [2003] matematikai számításaiból indultunk ki, akik a középfület, mint gázteret vették figyelembe. A model validálása *Luntz* [1991] atelektáziás középfüleken végzett humán kísérleti megfigyeléseire alapult. *Fink* modellje *Luntz* eredményeihez hasonló időintervallumokat mutatott a ventilációs tubus eltömítését követően a középfül atelektázia kialakulásáig. A modellezés során lobmentes középfület és állandó vénás parciális gáznyomásokat feltételezve, a diffúzió alapuló gáztranszport alakulását vizsgálták a középfül légtere és a nyálkahártya vérereinek között, zárt fülkürt mellett [Függelék F1, F3-4]. A középfül gáznyomás változásainak leírásánál az Általános

Gáztörvényt vették alapul [F5]. A Budapesti Műszaki- és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar Irányítástechnika és Informatika szakos hallgatója [Kónya 2008] segítségével továbbfejlesztve ezt a modellt, normál és kóros fülkürtműködés mellett tanulmányoztuk a középfülben zajló nyomásváltozásokat eltérő középfül térfogatok figyelembevételével [F5-6]. A szimuláció a MatLab® Simulink program felhasználásával történt.

Beviteli adatok: A modellezés során kiindulási alapértékeknek a humán középfül és nasopharynx kísérletesen, más szerzők által meghatározott parciális gáznyomás értékeit (2. táblázat, I. és VI. oszlop) [Harell 1996, Felding 1998, Fink 2003], valamint a saját 3D CT rekonstrukciós elemzéseink során mért egészséges és patológiás középfül térfogat értékeket vettük figyelembe [Csákányi 2011]. Az alábbi beállításokat alkalmaztuk: 90 másodpercenkénti fülkürtnyitás normál fülkürt működés esetén; 30 és 120 percenkénti fülkürtnyitás az átmeneti és elhúzódó fülkürt diszfunkció modellezésekor; 0,1 másodperc fülkürt nyitvatartási idő, mint a középfül és nasopharynx közötti nyomáskiegyenlítődéshez minimálisan szükséges időintervallum. A fülkürtön keresztül azonnali nyomáskiegyenlítődéssel számoltunk, ezért az áramlási ellenállást zero értéknek tekintettük [Mondain 1997, Felding 2003, Sadé 2004]. Az áramlási sebességet a modell minden egyes fülkürtnyitás alkalmával automatikusan kalkulálta a parciális gáznyomás különbségek figyelembevételével. A modell a fülkürtnyításonként a középfülbe belépő gázmennyiség növekedését a légköri (orrgarati) levegő százalékos gázösszetételével arányosan szimulálta. A dobüreget és mastoid üreget egy egységnek tekintettük a két rész közötti gyors nyomáskiegyenlítődést figyelembe véve [Felding 2003, Gaihede 2013]. A különböző középfül térfogatokra vonatkoztatott gázdiffúziós együtthatók kalkulációinál az 1 ml térfogatú középfül ($V_{ME}=1\text{ ml}$) ismert gázdiffúziós állandóiból indultunk ki [Fink és Ar 2003]. A felszín/térfogat arányt a középfül térfogat non-lineáris függvényének tekintettük [F4]. A modell megbízhatóságát egyrészt a hosszabb (600 perc) programfuttatás eredménye igazolta, mely során a gáznyomásértékek a steady-state állapotban kísérletesen meghatározott humán parciális középfül gáznyomás értékek körül stabilizálódtak; másrészt 3D CT rekonstrukciós egészséges és patológiás középfül pneumatizációra vonatkozó mérési eredményeink, amelyek klinikai szempontból konzisztensnek bizonyultak a modell becslésekkel.

Középfül térfogat: Előző, 3D CT rekonstrukciós középfül térfogat méréseink eredményeit alkalmaztuk, amelyeket korcsoport azonos, 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis media miatt kezelt gyermekeken nyertünk (a módszer részletes leírását a 3.1 pont tartalmazza). A középfül csontszerkezetének meghatározására és összehasonlítására irányuló mérési eredményeinkből a 4.2 pont bevezetésében leírt kalkuláció szerint: a 2-18 év közötti egészséges gyermekek tényleges átlagos középfül térfogata $V_{ME}=6,0\text{ ml}$, az egy éven túl perzisztáló hasonló korú szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek átlagos középfül térfogata $V_{ME}=1,7\text{ ml}$. Az egészséges 2-4 éves korcsoport átlagos középfül térfogata $V_{ME}=3,2\text{ ml}$, a 14-18 év közötti gyermekeké $V_{ME}=9,0\text{ ml}$. Ezek az értékek krónikus SOM esetén $V_{ME}=1,5\text{ ml}$ és $V_{ME}=2,2\text{ ml}$; a körülírt dobhártya atrophíát mutató esetekben $V_{ME}=1,3\text{ ml}$ és $V_{ME}=1,1\text{ ml}$, következésképpen [Csákányi 2011].

Mastoid obliteráció: A mastoid obliteráció modellezésénél a MSR területét obliterálnak tekintettük. A számítások során $V_{ME} = 0,6\text{ ml}$, a dobüreg térfogatával ekvivalens középfület vettünk figyelembe. Gázdiffúziós felületként kizárólag a postero-superior dobüregi szakaszt borító nyálkahártya felszínnel kalkuláltunk [Ars 1997], amely egy $0,2\text{ ml}$ térfogatú üreg (epitympanum) nyálkahártya felszínének megfelelő. A kalkulációk részletes leírása a Függelékben található [F6].

Feltételeztük, hogy 1.) a kisebb térfogatú középfülek gázcsere sebessége eltérő a nagyobb térfogatú középfülekétől; 2.) azokban a középfülekben, ahol a fülkürtműködés rossz és a mastoid pneumatizáció gyenge (szerzett cholesteatoma típusos esetei), a mastoid obliterációs technika alkalmazása a gázcserére alkalmas nyálkahártya felszín radikális lecsökkentésével a gázdiffúziót, ezáltal a gyors nyomáscsökkenést mérsékli, a középfül gáznyomás egyensúlyát javítja, így az atelektázia, cholesteatoma kiújulásának esélyét csökkenti.

Matematikai modell létrehozásával vizsgáltuk a középfül gáznyomásának változásait a középfül térfogat, valamint az ép és kóros fülkürtműködés függvényében, különös tekintettel a mastoid obliteráció esetére.

3.3 A középfül felszín/térfogat arány alakulásának vizsgálata a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

A vizsgált csoportok összetétele a következő volt. Az egészséges csoportot a 3.1 pontban leírt 40 egészséges gyermek (74 középfül) képezte (I. Csoport). Vizsgálataink során az otoszkópos kép alapján két betegcsoportot különítettünk el. A 3.1 pontban jellemzett 56 krónikus SOM esetből 49 (17 leány, 32 fiú; átlag kor $\pm$ SD: 7,1 $\pm$ 3,1 év) gyermek (92 középfül) alkotta a II. Csoportot. Beválasztási kritérium volt a dobhártya retrakció, a savós vagy nyákos dobüregi váladékgyülem jelenléte a dobhártya korlátozott mozgathatóságával, a B vagy C2 típusú tympanogram, valamint legalább egy ventillációs tubus behelyezés az előzményben. Kizáró kritérium volt a Sade II-IV stadiumnak megfelelő otoszkópos kép. A III. Csoportot alkotó 24 gyermek (7 leány, 17 fiú; átlag kor $\pm$ SD: 10,3 $\pm$ 3,8 év) közül (39 középfül) tizenhét, egy éven túl perzisztáló SOM miatt, előzőleg más intézetben kezelt beteg volt, akik mindenben megfeleltek a II. Csoport kritériumainak, és dobhártyaképük körülírt atrófiát vagy kezdődő cholesteatomát mutatott (*Sadé* klasszifikáció szerinti II-IV besorolás). További 7 beteget a 3.1 pontban leírt krónikus SOM csoportból soroltunk ide, *Sadé II-IV* otoszkópos képük alapján. A 17 új gyermeknél intézetünkben a 3.1 pontban részletezett beállítások mellett koponya CT vizsgálat történt a mastoidban zajló gyulladásos folyamat megítélésére, majd 3D CT rekonstrukciós elemzést végeztünk a mastoid pneumatizáció számszerűsítésére. Vizsgáltuk a felszín/térfogat értékek alakulását a három csoportban a mastoid térfogat függvényében.

A statisztikai analízist SPSS (Inc., Chicago, IL, USA) és BMDP (Inc., Los Angeles, CA, USA) szoftverek segítségével végeztük. Az átlagos középfül térfogat, felszín és felszín/térfogat arány összehasonlítása a három csoportban Mann-Whitney teszt segítségével történt.

Feltételeztük, hogy 1.) a felszín/térfogat aránya egészséges és krónikus SOM esetekben különbözik egymástól; 2.) a nagyobb térfogatú középfülekben a gázcsere lassabban megy végbe, amely védelmet jelent a patológiás középfül folyamatok kialakulásával szemben; 3.) a középfül térfogata és a felszín/térfogat aránya fontos jellemzője a középfül gáznyomás egyensúly alakulásának.

3.4 A középfül pneumatizáció változásának vizsgálata krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben 5 év után

A Heim Pál Gyermekkorház CT adatbázisának elemzése 10 kétoldali krónikus SOM miatt kezelt gyermek (3 leány, 7 fiú; átlag kor $\pm$ SD: 10,6 $\pm$ 3,85 év az első CT vizsgálatkor) esetében (20 középfül) tette lehetővé a középfül pneumatizáció változásának értékelését 5 év eltelte után. Négy gyermek a 3.3 pontban jellemzett II. Csoportba, további 6 gyermek a III. Csoportba tartozott. Vizsgáltuk a középfül térfogat, felszín, felszín/térfogat arány alakulását 5 év után, figyelemmel voltunk a gyermekek életkorára az első tubusbehelyezéskor. A kiindulási és az 5 évet követően mért középfül pneumatizációra vonatkozó adatainkat összevetettük a megfelelő otoszkópos képpel. Kerestük a MSR növekedését meghatározó faktorokat, valamint a középfül patológiás folyamatainak elindulásában, a struktúrális dobhártya léziók kialakulásában szerepet játszó potenciális tényezőket.

A statisztikai analízis SPSS (Inc., Chicago, IL, USA) és BMDP (Inc., Los Angeles, CA, USA) szoftverek felhasználásával történt. Kendall és Spearman rang korreláció alkalmazásával elemeztük a MSR növekedésében szerepet játszó potenciális faktorokat. Khí-négyzet teszt segítségével vizsgáltuk a középfül struktúrális lézióit előrejelző tényezőket. A $p < 0,05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikáns értéknek.

A Heim Pál Gyermekkorház Etikai Bizottsága a vizsgálati protokollt jóváhagyta.

4. Eredmények

4.1 A középfül pneumatizációjának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és korcsoport azonos krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

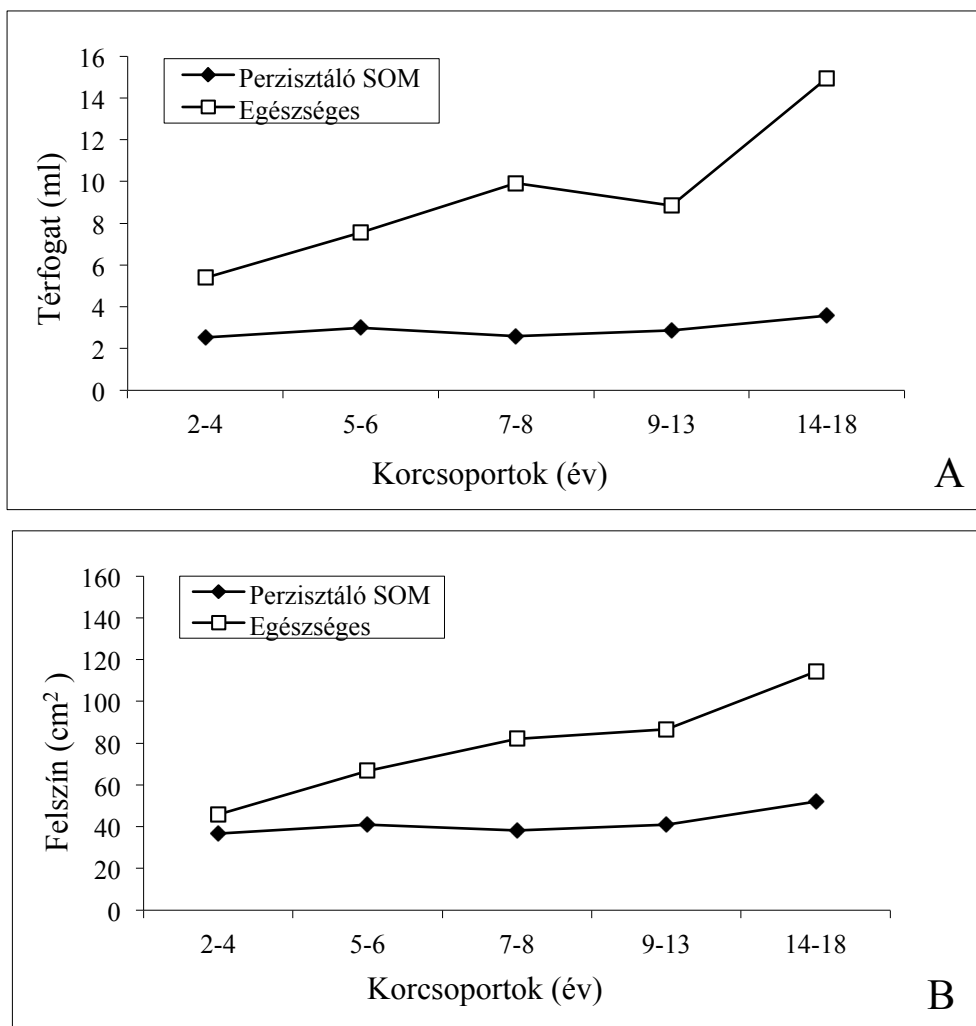
Az egészséges 2-18 év közötti gyermekpopuláció átlagos középfül térfogata 10,05 ml (tartomány: 3,95-28,34 ml; SD: $\pm$ 5,31 ml), a krónikus SOM csoport átlag térfogata 2,82 ml (tartomány: 0,29-9,27 ml; SD: 1,51 ml) volt. Az egészséges csoport átlagos középfül felszíne 84,47 cm² (tartomány: 29,59-217,69 cm²; SD: 37,95 cm²), a beteg csoporté 40,45 cm² (tartomány: 2,93-122,18 cm²; SD: 18,14 cm²) értéket mutatott. A különbség mindkét paraméter vonatkozásában statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0005$). Az egészséges csoportban a kétoldali középfül térfogat, valamint felszín

értékek között erős pozitív korrelációt találtunk ($r=0,97$ /térfogat; $r=0,94$ /felszín). A betegek valamivel gyengébb korrelációt mutattak a kétoldali térfogat értékek tekintetében ($r=0,78$ /térfogat; $r=0,89$ /felszín). A felszín és térfogat mindkét vizsgált csoportban jól korrelált egymással ($r=0,89$ /egészséges; $r=0,94$ /SOM).

Az egészséges és krónikus szeromukózus otitis media miatt vizsgált gyermekek korcsoport azonos átlagos középfül térfogat, valamint felszín értéke szignifikánsan eltért egymástól (4. ábra). Az egészséges gyermekek középfül (MSR) fejlődése 7-8 éves korig folyamatos, majd egy átmeneti lassúbb növekedési periódust követően, 9-13 éves kor után a fejlődés kifejezetten felgyorsul. Az egészséges 2-4 év közötti gyermekek átlagos középfül térfogata $5,39\text{ ml}$, átlagos középfül felszíne $45,65\text{ cm}^2$. A megfelelő átlagértékek a 14-18 éveseknél $15,0\text{ ml}$ illetve $114,72\text{ cm}^2$. A betegcsoport vonatkozó átlagértékei a 2-4 éves korcsoportban $2,52\text{ ml}$ és $36,65\text{ cm}^2$, illetve a 14-18 éves korosztályban $3,63\text{ ml}$ és $52,53\text{ cm}^2$.

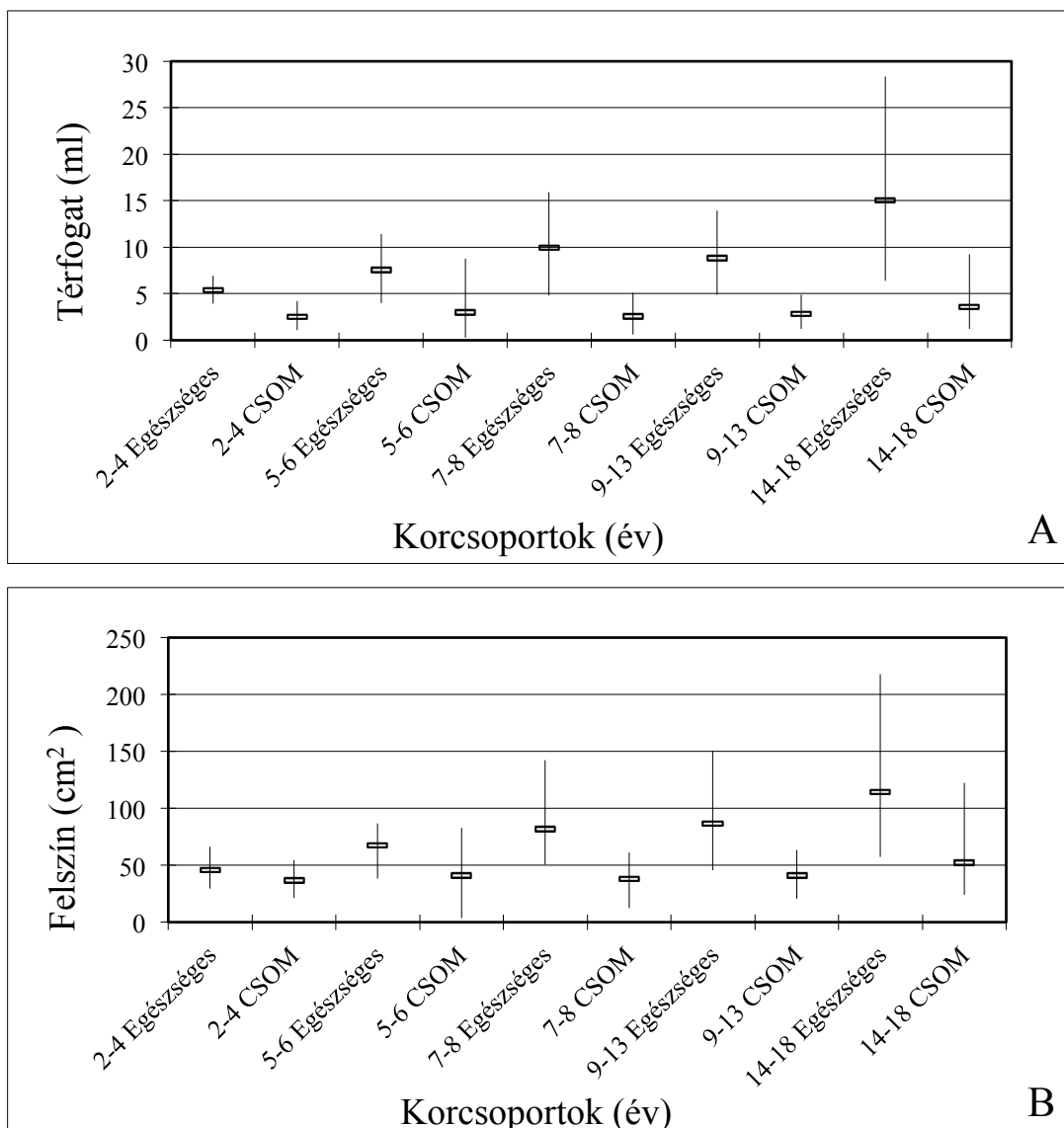
A krónikus SOM esetek átlagos középfül térfogata 2-4 éves korban kisebb, mint a hasonló korcsoportú egészséges gyermekek átlagos középfül térfogata. A kor növekedésével ez az érték érdemben nem változik. A krónikus SOM esetek átlagos középfül felszíne a 2-4 éves korcsoportban az egészséges gyermekek átlagos középfül felszínéhez közeli érték. A kor növekedésével az átlagértékek azonban alulmaradnak az egészséges csoport átlagértékeihez viszonyítva (4. táblázat).

A kiterjedt pneumatizációval rendelkező egészséges középfülek kiterjedt felszínnel rendelkeznek. Az egészséges középfülek a korról folyamatos, de változó intenzitású növekedést mutatnak. A betegcsoport középfül térfogat és felszín értékei alacsonyabbak és a középfül fejlődési üteme kifejezetten lassú. Ebben a csoportban kizárólag a pubertás időszakában figyelhető meg jelzett növekedés. A középfül térfogat és felszín értékek egy meghatározott intervallumon belül mozognak és nem érik el az egészséges középfülekre jellemző átlagos értékeket (4. ábra). Az egészséges és betegcsoport korcsoportonkénti térfogat és felszín átlagértékeit és a szórást az 5. ábrán tüntettük fel.



4. ábra
Az átlagos középfül térfogat (A) és felszín (B) alakulása a korral az egészséges és a krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

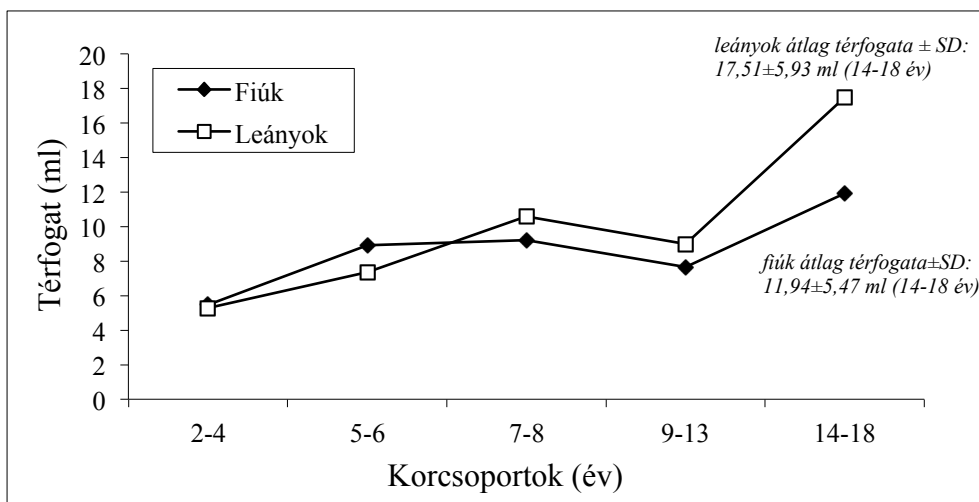
Méréseink alapján az egészséges középfül (MSR) térfogat növekedési üteme a 2-8 éves korcsoportban $\sim 0,69$ ml/év, majd átmeneti stagnálást követően a növekedési ütem $\sim 0,82$ ml/év körüli értékre gyorsul a pubertás alatt. Az egészséges középfül (MSR) felszín növekedési üteme 2-8 éves korban $\sim 4,8$ cm²/év. A 14-18 év között a növekedési ütem felgyorsul, $\sim 6,6$ cm²/év.



5. ábra

A korcsoportonkénti térfogat (A), felszín (B) átlagértékek és a szórás az egészséges és a krónikus SOM (CSOM) csoportban

Az egészséges fiúk és leányok középfül fejlődése 9-13 éves korig hasonló. Ezt követően, a leányok középfül fejlődési üteme felgyorsul és felnőtt korra pneumatizációjuk kiterjedése lényegesen meghaladja a fiúkét (6. ábra).



6. ábra

Egészséges fiúk és leányok átlagos középfül térfogatának alakulása a korról

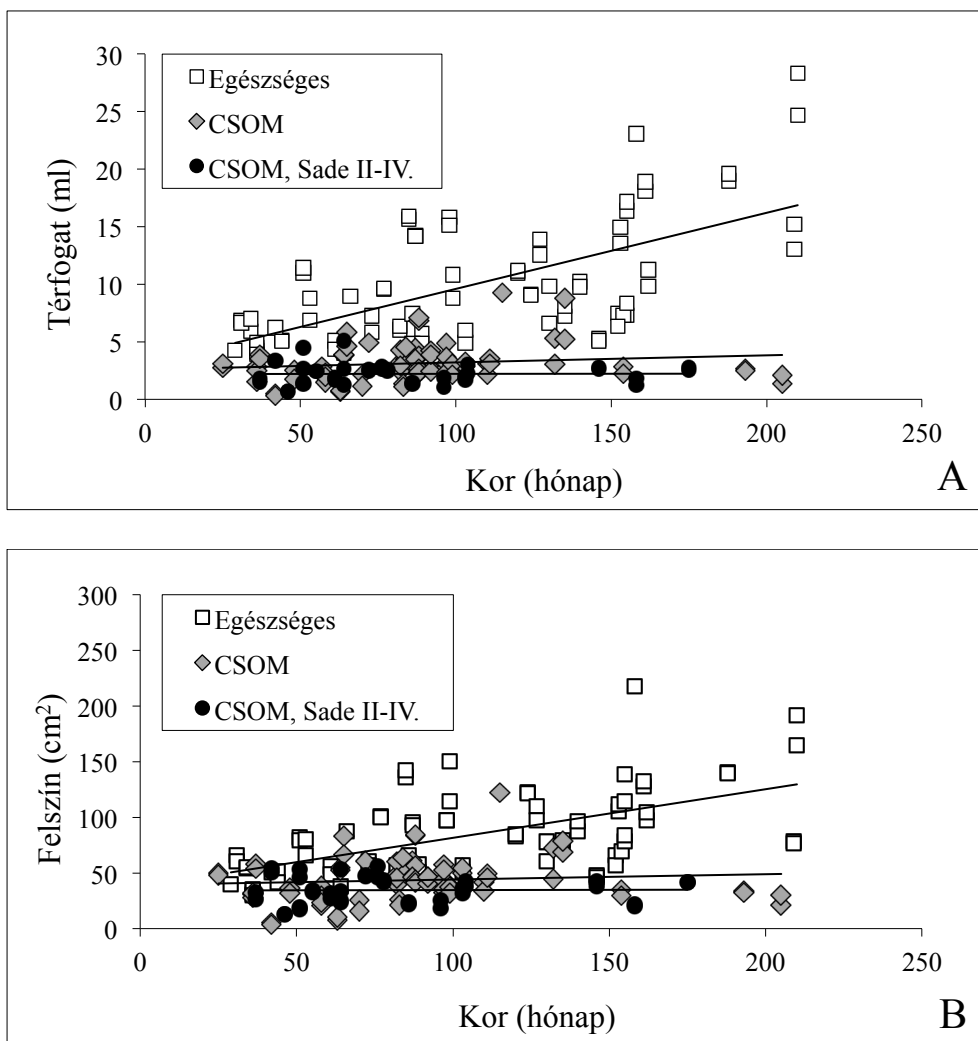
Az egészséges és a krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek középfül térfogata és felszíne lényegesen különbözik egymástól. Krónikus SOM esetén a középfül vizsgált paraméterei lényegesen alacsonyabbak és a középfül fejlődése erősen visszafogott. A szövődményes klinikai lefolyású krónikus SOM esetek középfül térfogat és felszín átlagértékei korcsoportonként a legkisebbek. Az egészséges, a perzisztáló és a szövődményes klinikai lefolyású CSOM csoportok átlagos középfül térfogat és felszín értékeit, valamint értéktartományát a 4. táblázatban tüntettük fel. A középfül térfogat és felszín értékek átlaga szignifikánsan különbözött a struktúrális dobhártya lézió nélküli és a körülírt dobhártya atrófiát mutató CSOM esetekben ($p < 0,0005$ /térfogat és $p < 0,0028$ /felszín).

Felszín (cm ²)					
Korcsoportok (év)	2-4	5-6	7-8	9-13	14-18
Egészséges csoport (tartomány)	29.59-66.07 (n=12)	38.40-86.95 (n=8)	50.43-142.20 (n=16)	45.62-150.74 (n=18)	57.39-217.69 (n=20)
Egészséges csoport (átlag)	45.84 (SD: 12.21)	66.86 (SD: 17.73)	81.96 (SD: 30.79)	86.59 (SD: 27.33)	114.36 (SD: 44.21)
CSOM csoport (tartomány)	21.09-54.39 (n=12)	3.58-82.96 (n=24)	12.57-61.21 (n=23)	20.55-63.67 (n=10)	23.95-122.18 (n=5)
CSOM csoport (átlag)	36.71 (SD: 10.64)	40.97 (SD: 22.27)*	38.13 (SD: 12.60)*	41.12 (SD: 12.97)*	51.93 (SD: 31.61)*
CSOM csoport Sadé II-IV (tartomány)	21.09-53.74 (n=7)	3.58-46.06 (n=5)	12.57-48.29 (n=12)	20.55-42.25 (n=4)	23.95-56.29 (n=6)
CSOM csoport Sadé II-IV (átlag)	33.61 (SD: 11.75)	18.64 (SD: 17.23)*	33.92 (SD: 13.18)*	30.6 (SD: 11.23)*	35.2 (SD: 13.21)*
Térfogat (ml)					
Korcsoportok (év)	2-4	5-6	7-8	9-13	14-18
Egészséges csoport (tartomány)	3.95-6.97 (n=12)	4.04-11.46 (n=8)	4.85-15.88 (n=16)	4.93-13.91 (n=18)	6.38-28.34 (n=20)
Egészséges csoport (átlag)	5.39 (SD: 1.09)	7.56 (SD: 2.92)	9.91 (SD: 4.35)	8.86 (SD: 2.82)	14.94 (SD: 6.47)
CSOM csoport (tartomány)	1.11-4.21 (n=12)	0.29-8.76 (n=24)	0.64-5.10 (n=23)	1.23-4.89 (n=10)	1.23-9.27 (n=5)
CSOM csoport (átlag)	2.52 (SD: 0.88)*	2.98 (SD: 1.88)*	2.59 (SD: 0.99)*	2.88 (SD: 1.00)*	3.59 (SD: 2.66)*
CSOM csoport Sadé II-IV (tartomány)	1.11-3.40 (n=7)	0.29-2.67 (n=5)	0.64-2.74 (n=12)	1.23-2.78 (n=4)	1.23-2.86 (n=6)
CSOM csoport Sadé II-IV (átlag)	2.12 (SD: 0.93)*	1.25 (SD: 0.60)*	2.1 (SD: 1.14)*	2.1 (SD: 0.71)*	1.91 (SD: 0.69)*

*Statistikailag szignifikáns különbség az egészséges és CSOM korcsoport átlagok között.

4. táblázat

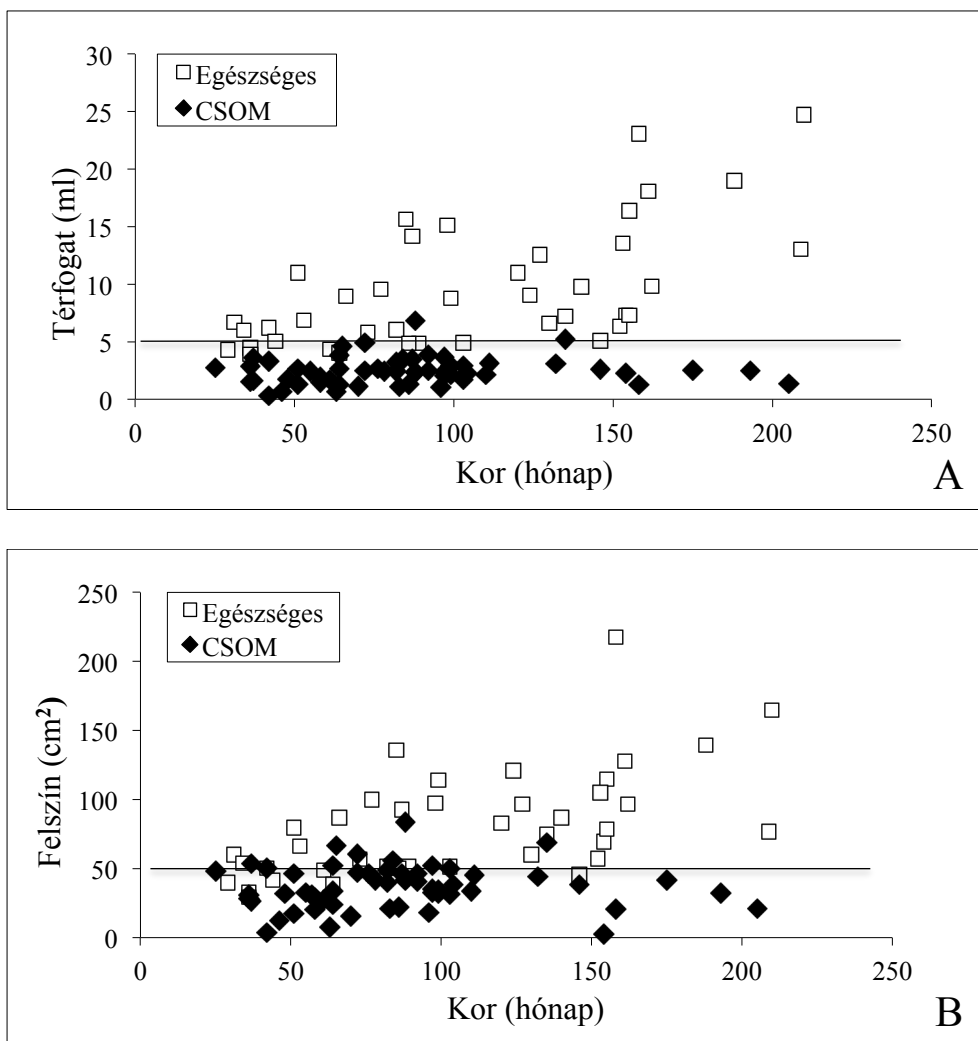
A középfül térfogat és felszín értéktartományai és átlagai a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek eltérő korcsoportjaiban



7. ábra

A középfül térfogata (A) és felszíne (B) az egészséges, a perzisztáló SOM és a szövődményes klinikai lefolyású CSOM csoportokban

A felszín tekintetében 2-4 éves korig nincs lényeges különbség a három csoport értékei között, míg az egészséges és a két krónikus SOM csoport középfül térfogat értékei a 2-4 éves korosztályban jól elkülönülnek. A két betegcsoport térfogat és felszín értékei a kor előrehaladtával fokozódó eltérést mutatnak az egészséges középfülek értékeitől (7. ábra).



8. ábra
Az egészséges és a krónikus SOM csoport középfül térfogat (A) és felszín (B) értékei, a két oldal mérési eredményei közül egyénenként a kisebb érték feltüntetésével

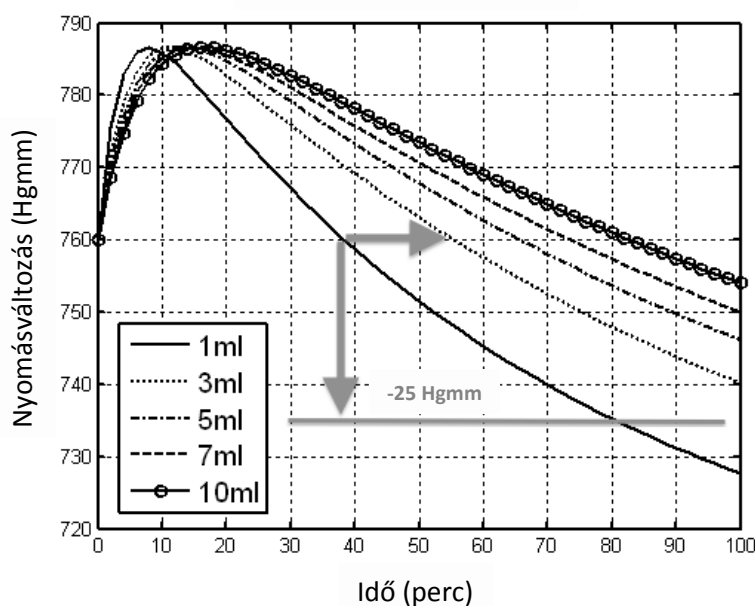
Az egészséges és a betegcsoport egyénenként kisebb középfül térfogat és felszín értékei kerültek feltüntetésre a 8. ábrán. Jól látható, hogy a krónikus SOM esetek középfül térfogat értékei döntően az 5 ml alatti tartományban vannak. A betegcsoport felszín értékei főként 50 cm² alá esnek, bár itt a szórás kissé nagyobb.

4.2 A középfül gáznyomás szabályozása

(A modell becsléseinek értékelésénél szükséges figyelembe venni azt a tényt, hogy 3D CT rekonstrukciós méréseink elsősorban a légtartó és váladéktartalmú középfülek csontszerkezeti kiterjedésének összehasonlító vizsgálatára irányultak. Az ehhez szükséges mérési metodika a középfül légtartalmát túlbecsüli. Egészséges középfülekben a légtartalom meghatározására optimális (-200 HU) beállítás mellett mért térfogat értékek a 4.1 pontban ismertetett mérési adatoknál ~40%-al, a felszínértékek ~25%-al alacsonyabbak. Matematikai modellezésünk során az utóbbi értékeket vettük figyelembe. Modell eredményeink könnyebb értelmezhetősége kedvéért a továbbiakban a középfül csontszerkezetére vonatkoztatott térfogat értékek után zárójelben feltüntetésre kerülnek a légtartalom meghatározására optimális metodika alkalmazása során nyert értékek)

4.2.1 Nyomásváltozások a középfülben zárt fülkürt mellett

A fülkürt záródását követően a középfülben átmeneti gyors nyomásnövekedés után egy lassú nyomáscsökkenés indul, majd a középfül nyomása a légköri nyomás alá csökken (9. ábra).



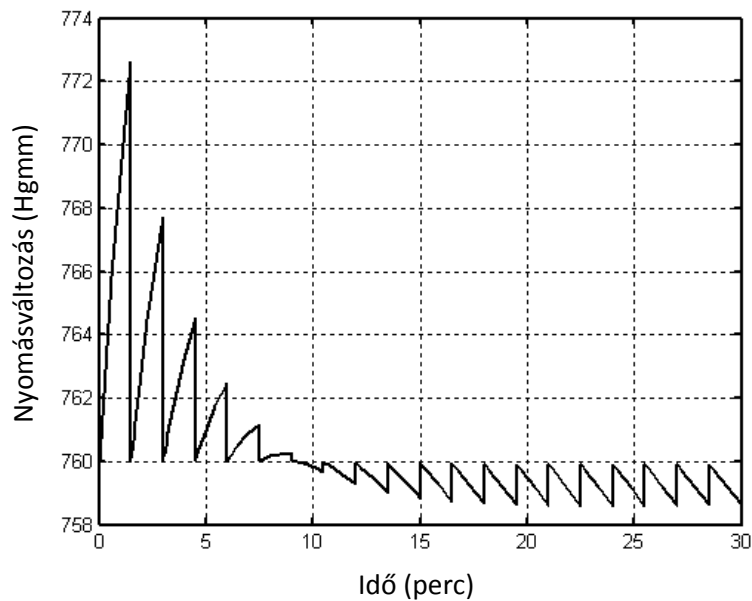
9. ábra

A középfül össznyomásának változása zárt fülkürt mellett eltérő középfül térfogatok (1 ml-10 ml) esetén az idő függvényében

Kezdeti feltételeknek a 2. táblázat I. és III. oszlopában szereplő parciális gáznyomásértékeket tekintettük. A kiindulási össznyomás a középfülben 760 Hgmm (10132.5 daPa) és a nyálkahártyában 706 Hgmm (9412.5 daPa). Zéro időpontban a fülkürt zárt és a nyomáskülönbség a középfül és a nyálkahártya között -54 Hgmm (-720 daPa). A térfogat nagyságától függően az első 8-15 percben nyomásemelkedés figyelhető meg, amely a CO_2 középfül felé irányuló igen gyors diffúziójának a következménye. A gázösszetevők közül a CO_2 diffúziós állandója a legnagyobb, ezért a középfül és a nyálkahártya közötti 41 Hgmm -es nyomáskülönbsége gyorsan megszűnik. Ezt követően egy lassú nyomáscsökkenés indul, amelynek során a középfülnyomás visszatér az atmoszférás értékre, majd az alá csökken az O_2 abszorpció következményeképpen. Hosszabb távon a lassúbb O_2 diffúzió veszi át a vezérlő szerepet és a továbbiakban ez befolyásolja a nyomásváltozást. A középfülnyomást tehát a modell szimuláció szerint döntően a parciális O_2 és CO_2 változás határozza meg tartósan zárt fülkürt esetén. A maximális negatív középfülnyomást a kapillárisok hidrosztatikai nyomása korlátozza. A légkörihez viszonyított -25 Hgmm (333.3 daPa) elérésekor, a kapillárisok permeabilitása megnő és savó áramlik a középfül üregébe (vízszintes vonal, függőleges nyíl). A $V_{ME} = 1 \text{ ml}$ térfogatú középfülben azonos nyomásérték gyorsabban alakul ki, mint a $V_{ME} = 3-10 \text{ ml}$ esetén. A $V_{ME} = 1 \text{ ml}$ középfülben a -25 Hgmm ($-333,3 \text{ daPa}$) eléréséhez 80 percre van szükség a modell szerint. A középfül térfogat növekedésével azonban megnyúlik ez az idő, a $V_{ME} = 7 \text{ ml}$ esetén $\sim 3,5$ óra. A kritikus -25 Hgmm ($-333,3 \text{ daPa}$) légkörihez viszonyított negatív középfül nyomásérték időbeli kialakulásában a legnagyobb különbség a $V_{ME} = 1 \text{ ml}$ és $V_{ME} = 3 \text{ ml}$ térfogatú középfülek között észlelhető (vízszintes nyíl).

4.2.2 Nyomásváltozások a középfülben ép fülkürtműködés mellett

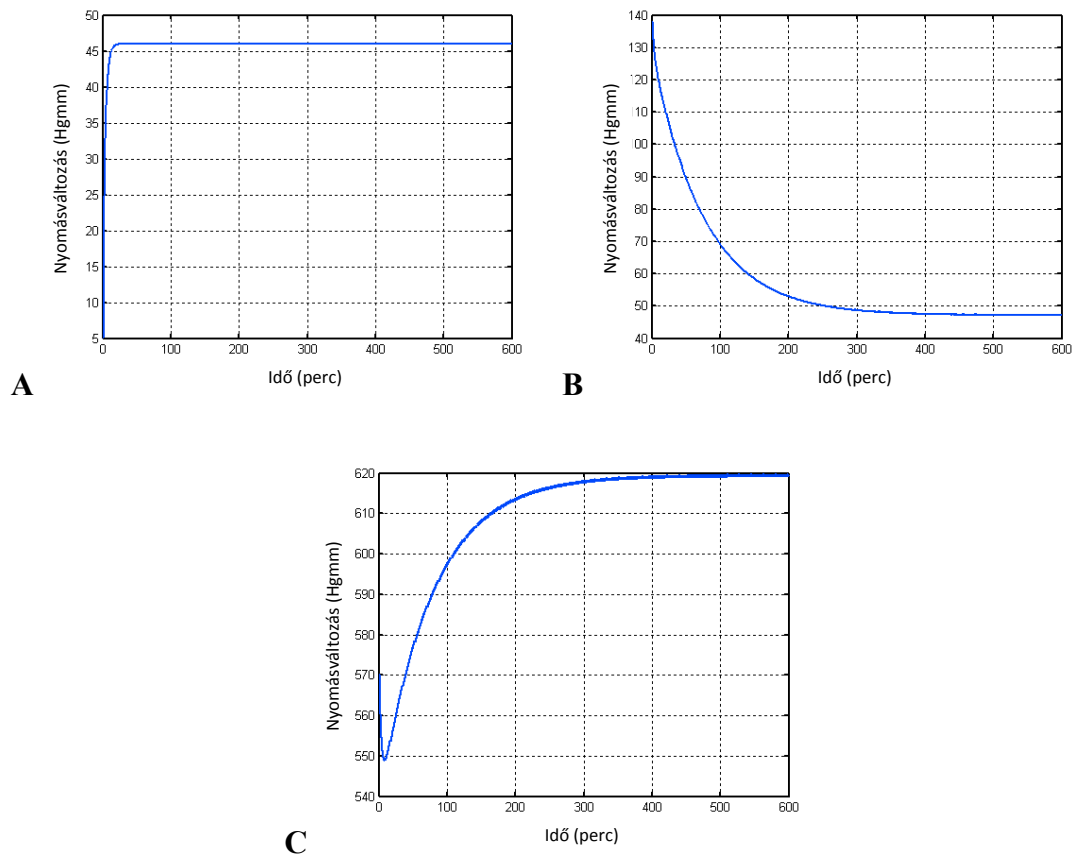
A nyálkahártyán keresztül történő gázcsere két fülkürtnyitás között nyomáscsökkenést eredményez a középfülben, amely a 90 másodpercenkénti fülkürtnyitás során egyenlítődik ki a légköri nyomással (10. ábra).



10. ábra

A periodikus fülkürtnyitás hatása a középfülnyomás alakulására a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú középfülben

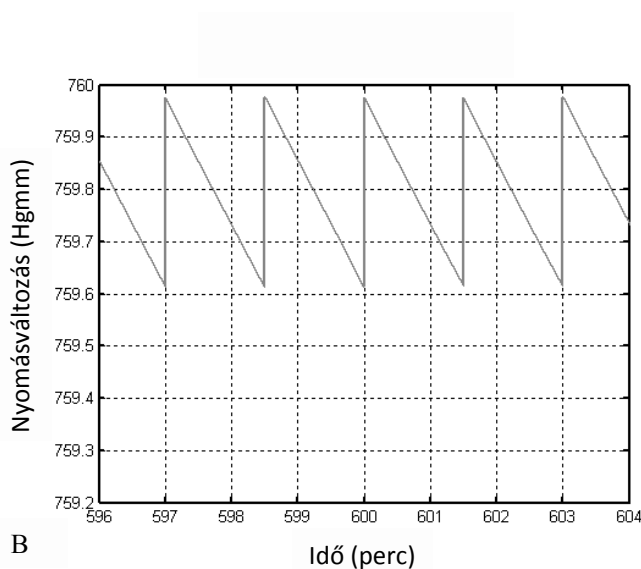
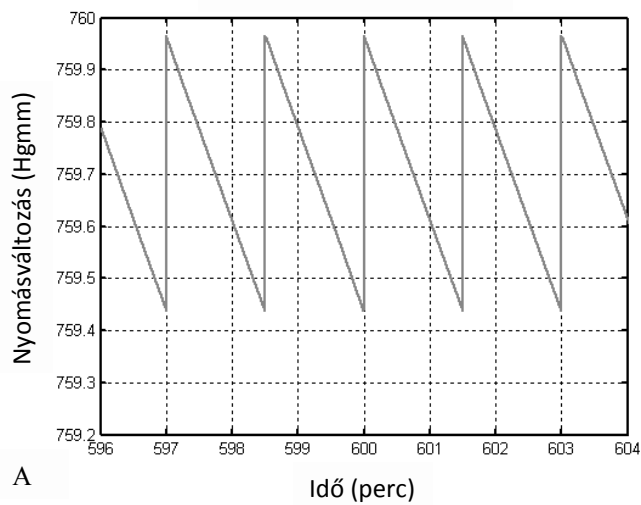
Az ábra azt illusztrálja, hogyan változik a középfülnyomás az első 30 percben. Zéro időpontban a fülkürt zárt, majd periodikusan nyit és zár 90 másodpercenként. Kiindulási feltételként a 2. táblázat I., III. és VI. oszlopában szereplő parciális gáznyomásértékeket tekintettük. Kezdetben a középfül össznyomása emelkedik. Ennek megfelelően az első 10 percben a levegő a középfülből kifelé áramlik. Ennyi idő szükséges a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú középfülben, hogy a CO_2 gyors diffúziójának hatása lecsengjen. Ezt követően amint a középfülnyomás a légköri nyomás alá csökken, a levegőáramlás iránya megfordul. A $V_{ME} = 1\text{ ml}$ térfogatú középfülben a dinamikus egyensúly kb. 15 perc elteltével, $1,2\text{ Hgmm}$ (16 daPa) nyomásingadozással stabilizálódik a modell szerint.



11. ábra

A CO₂ (A), az O₂ (B) és a N₂ (C) parciális nyomásváltozása a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú középfülben 90 sec periodikus fülkürtnyitás mellett

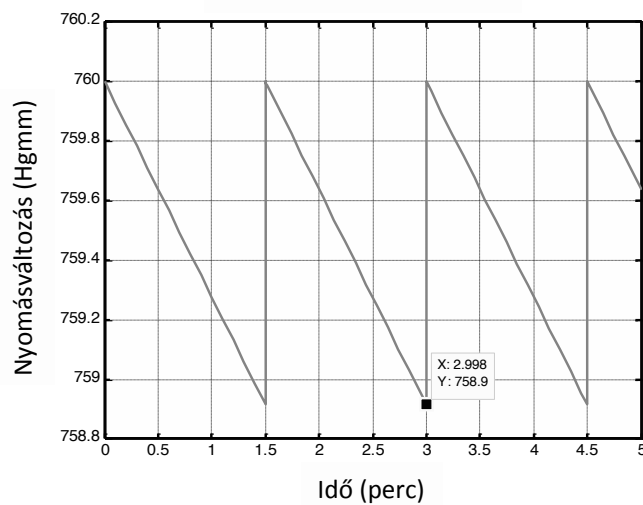
A 11. ábra mutatja a CO₂, az O₂ és a N₂ parciális nyomásának változását a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú középfülben 90 sec periodikus fülkürtnyitás mellett. A 2. táblázat I. és VI. oszlopaiban feltüntetett parciális gáznyomásértékeket alkalmaztuk, mint kiindulási értékek. Zéró pontban a fülkürt zárt. Ezt követően periodikusan megnyílik 90 másodpercenként. A CO₂ nyomása az első 10-15 percben gyorsan növekedik, mert ennek a gázkomponensnek a diffúziós állandója a legnagyobb. Az O₂ és a N₂ nyomása kezdetben csökken. A N₂ nyomása nagyobb mértékben, mert százalékos részaránya a középfület kitöltő levegőben nagyobb. Hasonló okokból nyomása nagyobb részben is növekszik, ha a fülkürtön át beáramlik az orrgarati levegő.



12. ábra

A periodikus fülkürtnyitás hatása a középfülnyomás alakulására a $V_{ME} = 3 \text{ ml}$ (A) és $V_{ME} = 10 \text{ ml}$ (B) középfülekben a dinamikus egyensúly beállítását követően

A 12. ábrán hosszabb programfuttatás eredménye látható az 596 és 604 *perc* közötti időintervallumban. Normál fülkürt működést feltételezve, a modell szerint a dinamikus egyensúly 0,5 Hgmm (6,66 daPa) és 0,4 Hgmm (5,3 daPa) nyomásingadozásokkal valósul meg a $V_{ME} = 3 \text{ ml}$ és a $V_{ME} = 10 \text{ ml}$ térfogatú középfülekben.



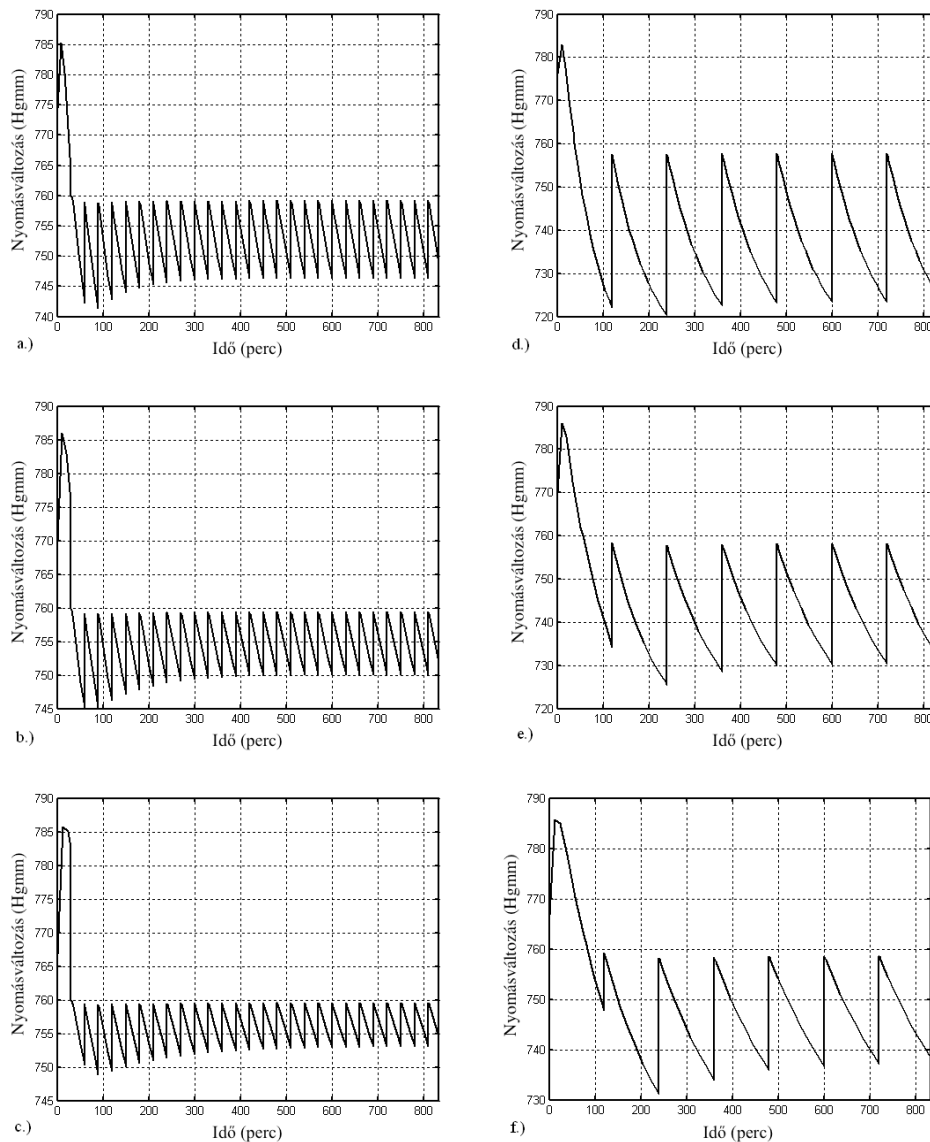
13. ábra

A N_2 gázzal kitöltött középfül nyomásváltozása a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú középfülben 90 sec periodikus fülkürtnyitás mellett

A 13. ábra azt szemlélteti, hogy mi történik, ha kizárólag N_2 gáz tölti ki a középfület és csak az jut a középfül üregébe a fülkürtön át. A két fülkürtnyitás közötti 90 másodperc alatt a nyomáscsökkenés 1 Hgmm ($13,3\text{ daPa}$) a $V_{ME}=1\text{ ml}$ középfülben. Tehát igen valószínű, hogy hosszabb távon normál középfülműködés esetén ez határozza meg a nyomásveszteség mértékét a középfülben.

4.2.3 Nyomásváltozások a középfülben fülkürtműködési zavar esetén

Az átmeneti és elhúzódó fülkürt diszfunkció szimulációjánál két fülkürtnyitás között nagyobb időintervallumokat vettünk figyelembe. A 90 másodperces (normál) fülkürtnyitási időintervallumhoz képest 30 illetve 120 percenkénti fülkürtnyitás mellett a középfül nyomásingadozásai legalább egy nagyságrenddel nagyobbak (14. ábra).

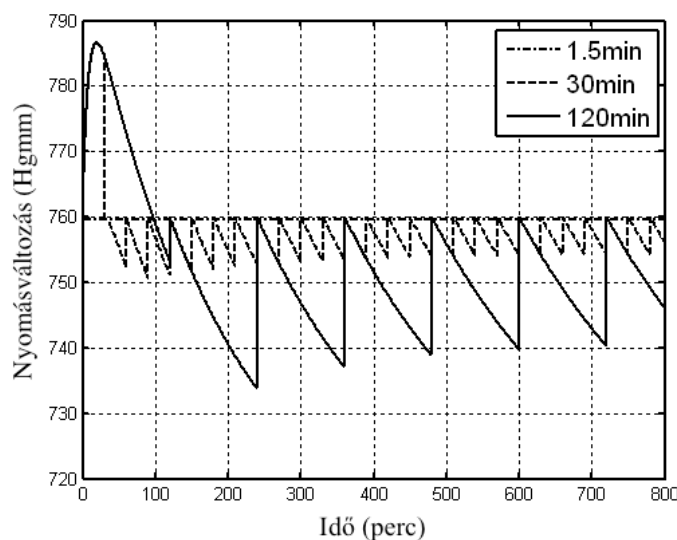


14. ábra
Átmeneti (a,b,c) és tartós (d,e,f) fülkürt diszfunkció hatása a középfül
nyomás alakulására a $V_{ME}=1\text{ ml}$ (a,d), 3 ml (b,e) és 10 ml (c,f)
középfülekben

A matematikai modell szerint a nyomásingadozások az eltérő térfogatú középfülekben a következőképpen alakultak: 13 Hgmm (173,3 daPa)/ $V_{ME}=1$ ml, 9 Hgmm (119,9 daPa)/ $V_{ME}=3$ ml, 7 Hgmm (93,3 daPa)/ $V_{ME}=10$ ml 30 percenkénti fülkürtnyitás mellett (13. ábra a,b,c); és 35 Hgmm (466,6 daPa), 28 Hgmm (373,3 daPa), 20 Hgmm (266,6 daPa) 120 percenkénti fülkürtnyitás mellett (13. ábra d,e,f).

4.2.4 Nyomásváltozások a középfülben mastoid obliterációt követően

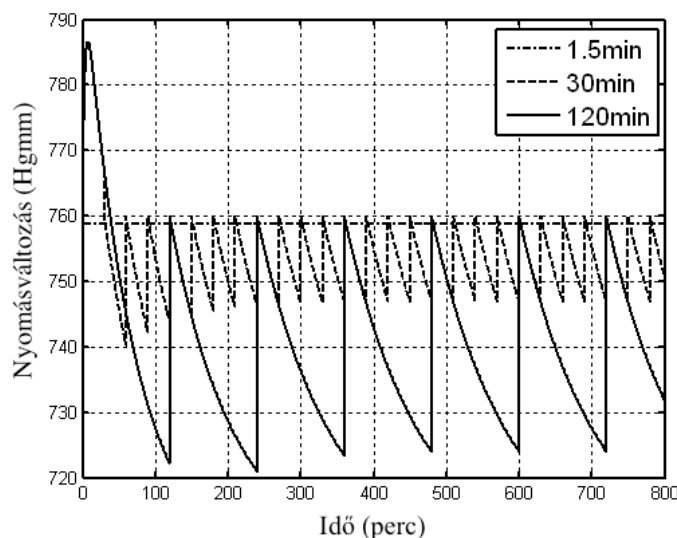
A $V_{ME}=0,6$ ml térfogatú dobüreg postero-superior részének nyálkahártya felszínét (epitympanum) tekintettük gázcsere felszínként ebben a szituációban, amely egy 0,2 ml térfogatú üreg nyálkahártya felszínével ekvivalens. Így a dinamikus nyomásegyensúly 0,4 Hgmm (5,3 daPa) nyomás ingadozásokkal stabilizálódik a $V_{ME}=0,6$ ml térfogatú dobüregben normál (1,5 perc) fülkürtműködés esetén (pontokkal megszakított szaggatott vonal). Átmeneti (szaggatott vonal) és elhúzódó (folyamatos vonal) fülkürtműködési zavar ebben a szituációban a $V_{ME}>3$ ml térfogatú középfülekéhez hasonló nyomásnövekedést okoz 5 Hgmm (66,6 daPa) és 20 Hgmm (266,6 daPa) nyomásingadozásokkal (15. ábra).



15. ábra

Nyomásingadozások a $V_{ME}=0,6$ ml középfülben mastoid obliterációt követően, ép (1,5 perc), átmeneti (30 perc) és tartós (120 perc) fülkürtdiszfunkció esetén

A nyomásingadozások tovább csökkenthetőek az epitympanum obliterációjával. Összehasonlításképpen a 16. ábrán szemléltetjük a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú középfülek nyomásingadozásait ép és kóros fülkürtműködés esetén.



16. ábra

Nomásingadozások a $V_{ME}=1\text{ ml}$ középfülben ép (1,5 perc) fülkürtműködés, átmeneti (30 perc) és tartós (120 perc) fülkürt diszfunkció esetén

Az ábra $1,2\text{ mmHg}$ (16 daPa) középfül nyomásingadozásokat jelez ép (1,5 perc) fülkürt funkció esetén (pontokkal megszakított szaggatott vonal). Átmeneti (szaggatott vonal) és tartós (folyamatos vonal) fülkürt diszfunkció esetén a középfül nyomásingadozásai 13 mmHg ($173,3\text{ daPa}$) és 35 mmHg ($466,6\text{ daPa}$) értékre emelkednek a $V_{ME}=1\text{ ml}$ középfülben. A 14. és a 15. ábrán jól látható, hogy minél rövidebb a két fülkürt nyitás közötti időintervallum, annál gyorsabban stabilizálódik a középfül dinamikus nyomásegyensúlya, állandósult maximális gáznyomásértékkel.

4.3 A középfül felszín/térfogat arányának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

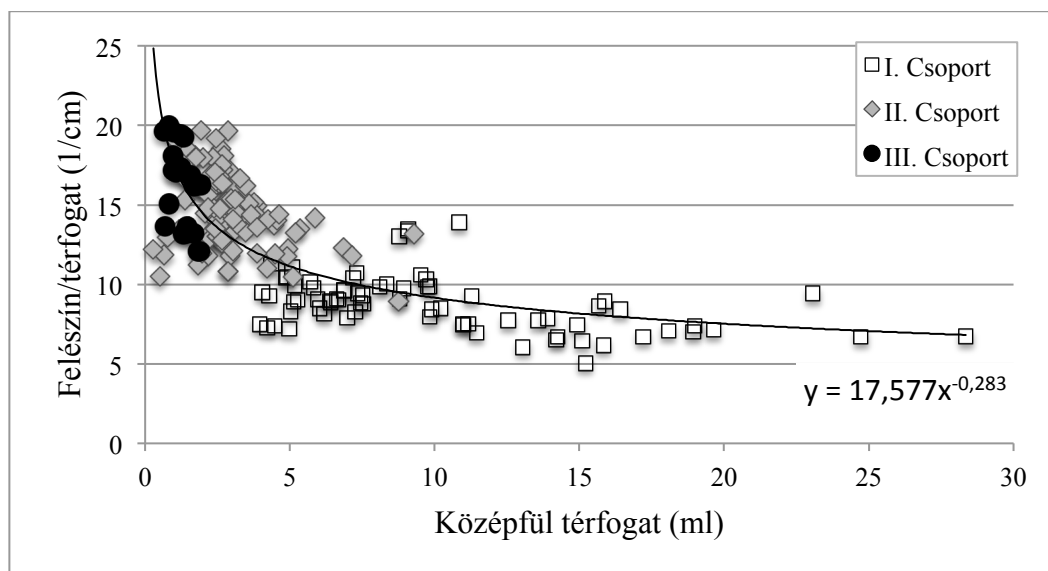
Az egészséges (I. Csoport), a perzisztáló SOM (II. Csoport), és a szövődményes klinikai lefolyású CSOM esetek (III. Csoport) átlagos életkora, átlagos középfül térfogata és felszíne, valamint felszín/térfogat értékei a fiducia intervallumok és szignifikanciák feltüntetésével az 5. táblázatban láthatóak.

Változó	Átlag	95% fiducia intervallum	p érték
Kor (év)			
I. Csoport (n=74)	8,51	7,54-9,47	0,019 (I-II)
II. Csoport (n=92)	6,96	6,33-7,58	0,033 (I-III)
III. Csoport (n=39)	10,26	9,06-11,45	0,0000 (II-III)
Térfogat (ml)			
I. Csoport (n=74)	10,14 (6,01)	8,94-11,34	0,0000 (I-II)
II. Csoport (n=92)	3,13 (1,87)	2,81-3,45	0,0000 (I-III)
III. Csoport (n=39)	1,83 (1,1)	1,55-2,11	0,0000 (II-III)
Felszín (cm²)			
I. Csoport (n=74)	85,09	76,51-93,67	0,0000 (I-II)
II. Csoport (n=92)	43,92	40,37-47,47	0,0000 (I-III)
III. Csoport (n=39)	26,23	22,62-29,84	0,0000 (II-III)
Felszín/térfogat (1/cm)			
I. Csoport (n=74)	8,79	8,39-9,19	0,0000 (I-II)
II. Csoport (n=92)	14,62	14,12-15,12	0,0000 (I-III)
III. Csoport (n=39)	14,9	14,06-15,74	0,783 (II-III)

5. táblázat
Az I., II. és III. Csoportot alkotó gyermekek életkori sajátosságai, és középfül pneumatizációjának jellemzői

A 2-18 év közötti krónikus SOM betegek (II. Csoport) átlagos felszín/térfogat értéke szignifikánsan magasabb, *14,62/cm*, az átlagos középfül térfogata szignifikánsan kisebb, *3,13 ml (1,87 ml)*, mint a korcsoport azonos egészséges (I. Csoport) gyermekek átlagos felszín/térfogat aránya, amely *8,79/cm*, és térfogata, amely *10,14 ml (6,01 ml)*. A szövődményes klinikai lefolyású SOM esetek (III. Csoport) átlagos felszín/térfogat értéke bizonyult a legmagasabbnak (*14,90/cm*) valamennyi vizsgált középfül között. A középfül átlagos térfogata ugyanakkor ebben a csoportban

bizonyult a legkisebbnek, $1,83 \text{ ml}$ ($1,1 \text{ ml}$) A II-III. Csoport felszín/térfogat átlagértékei közötti különbség nem volt szignifikáns ($p=0,783$). Az I. és II. Csoport mindhárom vizsgált paraméter átlag tekintetében szignifikánsan eltért egymástól. A II. és III. Csoport átlagos felszín és térfogat értékei szintén szignifikáns különbséget mutattak.

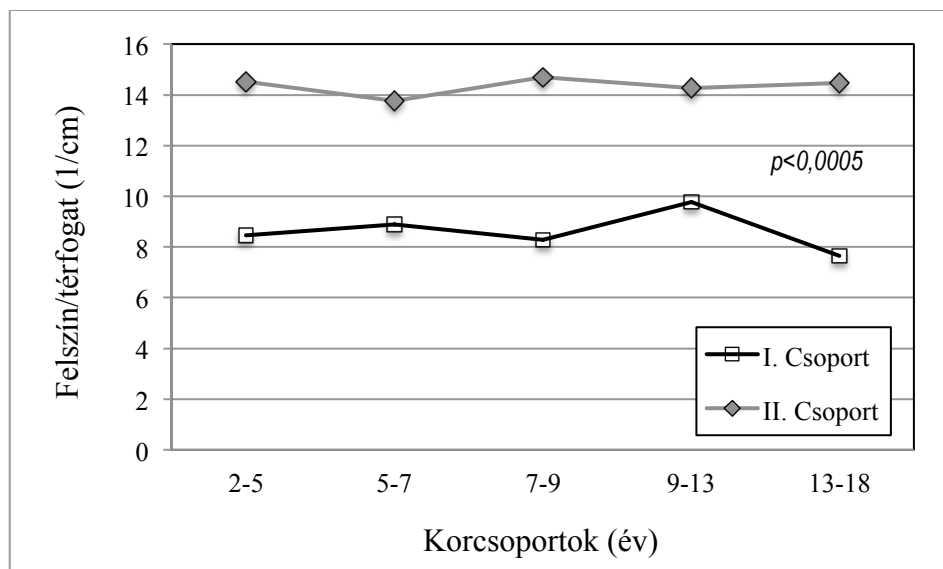


17. ábra

A felszín/térfogat arány alakulása a középfül térfogat függvényében az I. (üres négyzet), II. (szürke rombusz), és III. (fekete kör) csoportban.

A 17. ábrán a középfül felszín/térfogat arányának változását tüntettük fel a középfül térfogat függvényében az I., II. és III. Csoportokban. Az adatok eloszlása azt jelzi, hogy a felszín/térfogat arány a középfülben a térfogat növekedésével egy nem-lineáris függvény ($y = 17,577x^{-0,283}$) szerint csökken. A II. és III. Csoport középfül térfogatának értékei többségében 5 ml ($3,0 \text{ ml}$) és 2 ml ($1,2 \text{ ml}$) alá esnek, következésképpen. Az I. Csoport 4 ml ($2,4 \text{ ml}$) feletti térfogat értéket mutat. Az I. Csoport felszín/térfogat értékei kevés kivételtől eltekintve az $5,0-10,0/\text{cm}$ értéktartományban helyezkednek el, míg a II. és III. Csoport felszín/térfogat értékei a $10,0-20,0/\text{cm}$ intervallumba esnek. A III. Csoport átlagos középfül térfogat értéke a legkisebb, 2 ml ($1,2 \text{ ml}$) alatti (5. táblázat). Az I. és a II-III. Csoport értékei a 17. ábrán jól elkülönülnek, mind a felszín/térfogat arány, mind a térfogat vonatkozásában. Az I.

és II. Csoport felszín/térfogat értékei között az 5-10 ml (3-6 ml) térfogattartományban enyhe keveredés mutatkozik.



18. ábra

Az átlagos felszín/térfogat arány alakulása a korrall az I. és II. Csoportban

Az I. és II. Csoportban a felszín/térfogat arány átlaga a vizsgált korcsoportokban közel állandó (18. ábra). Értéke szignifikánsan nagyobb a II. Csoportban (krónikus SOM), mint az I. Csoportban (egészséges) ($p < 0.0005$).

4.4 A középfül pneumatizáció alakulásának 5 éves követése krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

A krónikus SOM esetek középfül pneumatizációjának (térfogat, felszín, felszín/térfogat értékek) változását 5 éves követési időtartam után a 6. táblázat szemlélteti. A krónikus SOM miatt adenotomián és egy vagy több ventillációs tubus behelyezésen átesett gyermekeknél tizenegy középfül térfogata növekedett, egy középfül térfogata nem változott. A növekedés az egészséges középfülekhez viszonyítva lényegesen lassúbb ütemű volt. Kizárólag egy középfül térfogata érte el az egészséges 2-4 éves korcsoporthoz jellemző átlagos $V_{ME} = 5,39 \text{ ml}$ (3,23 ml) értéket. Itt a dobhártyakép az 5 éves követési idő végén normalizálódott. A megfigyelési időtartam alatt 8 középfül térfogata csökkent.

Beteg	Kor (év) a CT időpontjában	Kor (év) az első grommet behelyezésekor	Jobb középfül felszín (cm ²)	Jobb középfül térfogat (ml)	Jobb felszín/térfogat (l/cm)	Jobb középfül térfogatváltozás	Jobb oldali otoszkópos lelet	Bal középfül felszín (cm ²)	Bal középfül térfogat (ml)	Bal felszín/térfogat (l/cm)	Bal középfül térfogatváltozás	Bal oldali otoszkópos lelet
#01	11	7	52,43	3,65	14,36		Sadé I	57,55	4,89	11,75		Sadé I
#01	16		39,19	3,33	11,75	↓	Sadé II	48,35	4,65	10,38	↓	Sadé I
#02	8	7	63,67	4,54	14,01		Sadé I	56,15	3,46	16,19		Sadé I
#02	13		47,54	3,66	12,96	↓	Sadé I	39,23	2,67	14,64	↓	Sadé III
#03	6	10	12,57	0,81	15,88		Sadé III	12,59	0,89	14,14		Sadé II
#03	11		12,01	0,69	17,04	↓	Cholest*	12,5	0,75	16,66	↓	Sadé IV
#04	14	14	26,38	1,57	16,82		Sadé III	32,51	1,84	17,65		Sadé III
#04	19		19,58	1,43	13,64	↓	Sadé IV, hallócsont-láncolati megszakadás	20,4	1,78	11,45	↓	Sadé V, hallócsont-láncolati megszakadás
#05	5	5	18,61	1,41	13,19		Sadé III	17,53	1,33	13,18		Sadé III
#05	10		32,42	3,2	10,11	↑	Sadé IV, myringo-stapediopexia	26,42	2,61	10,13	↑	Sadé IV, myringo-stapediopexia
#06	8	6	45,5	3,13	14,54		Sadé I	49,35	3,52	13,97		Sadé I
#06	13		45,26	3,54	12,79	↑	Sadé II	52,64	4,28	12,3	↑	Sadé II
#07	4	2	43,11	3,05	14,1		Sadé I	38,44	2,27	16,93		Sadé I
#07	9		64,54	5,89	10,69	↑	Normal	46,65	3,72	12,52	↑	Sadé I
#08	7	7	38,09	1,93	19,69		Sadé I	29,03	2,25	12,9		Sadé I
#08	12		30,92	3,26	9,48	↑	Sadé V	32,84	2,25	14,59	-	Sadé I
#09	10	10	12,12	0,73	16,6		Sadé V, hallócsont-láncolati megszakadás	11,5	0,75	15,33		Sadé V, hallócsont-láncolati megszakadás
#09	15		19,22	0,98	19,61	↑	Sadé V	17,44	0,96	18,16	↑	Sadé V
#10	8	8	27,55	2,62	10,51		Sadé II	30,44	2,93	10,38		Sadé II
#10	13		41,62	4,03	10,32	↑	Sadé II, hallócsont-láncolati megszakadás	44,97	4,74	9,48	↑	Sadé II

*Kezdődő elváltozás keratin felszaporodással a retrakciós tasakban

6. táblázat

A középfül pneumatizáció változása krónikus SOM esetekben 5 év után

Jelentős negatív összefüggés mutatkozott mind a kezdeti középfül térfogat, mind a középfül felszín értéke, valamint a *Sadé III-IV* stádiumú otoszkópos kép megjelenése között 5 év után ($r=-0,7752$, $p=0,0001$; $r=-0,6988$, $p=0,0006$; következetesen). A

kiindulási felszín/térfogat arány és a *Sadé II-IV* dobhártya eltérések megjelenése között szignifikáns pozitív összefüggést találtunk ($p=0,0327$). A középfül (MSR) pneumatizáció növekedését az alábbi 3 tényező együttesen 84,2%-os biztonsággal jelezte: $<6.$ életév az első ventillációs tubus behelyezésekor, $V_{ME}>3,38\text{ ml}$ ($>2\text{ ml}$) középfül térfogat és *Sadé I-II* otoszkópos kép. A kiindulási $V_{ME}<2\text{ ml}$ ($<1,2\text{ ml}$) erős előrejelzője volt a *Sadé III-IV* dobhártya eltérések kialakulásának 5 év eltelte után (*Khí-négyzet teszt*=18, $p=0,0004$). Az 5 éves értékeléskor a $V_{ME}>2,5\text{ ml}$ ($>1,5\text{ ml}$) középfülek kiindulási felszín/térfogat aránya csökkent, a kisebb térfogatoknál nem változott.

5. Megbeszélés

Mai ismereteink alapján úgy gondoljuk, hogy a perzisztáló szerózus vagy szeromukózus középfül váladék a krónikus középfülgyulladás valamennyi formájának megelőző állapota. A krónikus SOM prevenciója és következményeinek eredményes hosszútávú sebészeti terápiája a fül-orr-gégészet egyik folyamatosan kihívást jelentő területe. A krónikus szeromukózus otitis mediát a submucosa gyulladásos sejtes beszűrődése és a középfül szellőzési zavara jellemzi. Ez nyák hiperszekrécióhoz és a mukociliáris clearance funkció megváltozásához vezet, amely váladékgyülem felszaporodását eredményezi a középfülben. A SOM kialakulását és perzisztálását számos tényező befolyásolja. Ezek között a temporális csont anatómiai variációinak szerepe jelentős. A középfül a gázmennyiség, a gázáramlás, a gázcsere és/vagy a középfül térfogatának módosításán keresztül képes az élettani nyomás és térfogatváltozások kompenzálására, a légkörihez hasonló középfülnyomás biztosítására. Egy központi és perifériás idegrendszeri kontroll alatt álló in situ adaptáción alapuló összetett folyamatról van szó. Jelen kutatás a középfül anatómiai (térfogat, felszín) és élettani (gázcsere, gáznyomás egyensúly) változásainak szerepét vizsgálja a SOM és következményeinek patomechanizmusában. Vizsgálataim nem érintik az akut gennyes középfülgyulladást követő, döntően szeromukózus, mukózus középfülváladék kialakulásának és perzisztálásának kérdéskörét, valamint a citokinek és egyéb gyulladásos mediátorok potenciális szerepét a SOM etiopatogenezisében.

5.1 A középfül pneumatizációjának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben

Ez az első nagyobb gyermekpopuláción végzett összehasonlító 3D CT rekonstrukciós vizsgálat, amely 2-18 év közötti egészséges és korcsoport azonos krónikus SOM páciensek középfül térfogat és felszín értékeinek meghatározására irányul. Eredményeink azt mutatják, hogy krónikus SOM esetén az átlagos középfül térfogat és felszín értékek szignifikánsan kisebbek, mint az egészséges középfülekben. A betegek átlagos középfül térfogata harmada, átlagos középfül felszíne pedig fele az egészségesekben tapasztalt átlagértékeknek.

Az egészséges, 2-4 éves korosztály átlagos középfül térfogata $V_{ME}=5,39\text{ ml}$ ($3,23\text{ ml}$). A középfül térfogata és felszíne egészséges gyermekekben 7-8 éves korig folyamatos növekedést mutat. Ebben a korcsoportban a térfogat átlaga $V_{ME}=10,0\text{ ml}$ ($6,0\text{ ml}$). Átmeneti lelassulás után a középfül pneumatizáció a pubertás körül felgyorsul és 14-18 év között egyénenként változó kiterjedést ér el, átlagosan $V_{ME}=14,94\text{ ml}$ ($9,0\text{ ml}$).

Rubensohn [1965] 413 egy és 15 év közötti gyermek középfülének 2D planimetriás vizsgálata során arra a megállapításra jutott, hogy a leányok pneumatizációs folyamata korábban, 10 éves kor körül befejeződik, míg a fiúk esetében ez 15 éves korra tehető. Lee [2005] szerint a MSR fejlődése 19 éves korig gyors ütemű, folyamatos, majd átmeneti lassúbb növekedési periódust követően 30 éves kor felett a cellularizáció progresszív csökkenése tapasztalható. Mérései alapján a leányok pneumatizációs folyamata intenzívebb és 10-19 éves kor körül befejeződik, míg a fiúk esetében ez 20-29 éves kor között várható. A 2-18 éves egészséges gyermekpopuláción nyert adataink azt mutatják, hogy 7-8 éves korig nincs lényeges különbség az egészséges fiúk és leányok pneumatizációs folyamata között. A középfül növekedése a pubertás időszakában mindkét nemben felgyorsul és 18 éves kor körül a leányok átlagos középfül térfogata és felszíne a hasonló korú fiúkét már lényegesen megelőzi. Mérési eredményeink azonos tartományban mozognak a más szerzők által normál humán populáción 3D CT rekonstrukció során korábban meghatározott átlag középfül térfogat értékekkel (1. táblázat).

Az antrum születéskor jól fejlett. Rüedi [1937] a magzati élettől kezdve két fő mechanizmust különít el a mastoid pneumatizáció folyamatában: 1.) az epithelium benövése a középfülbe a fülkürtön keresztül, a mesenchyma fokozatos eltűnésével; és

2.) csontsejtek kialakulása az antrum körül. A cellularizáció preformáltan már akkor jelen van, amikor az antrum és a középfül még embrionális mesenchymát tartalmaz. A mesenchyma eltűnésében a programozott sejthalál és az apoptózis a két legfontosabb mechanizmus [Palva 2003]. Az embrionális szövetek némelyike fibrocitákká és véredényekké differenciálódik az epithelium tunica propriáját alkotva. A pneumatizált csontsejtek többsége eleinte a squama temporalisban található. Ezt követően a mastoid sejtek képződése folyamatos és egyénenként változó kiterjedést mutat [Cinamon 2009].

Diamant [1940] vetette fel, hogy a mastoid sejtrendszer fejlődése genetikusan meghatározott folyamat. Elsőként *Flisberg* és *Zsigmond* [1965], *Palva* és *Palva* [1966], majd *Tos* [1984] és *Bluestone* [2005] közöltek adatokat arra vonatkozóan, hogy a normál középfül fejlődést számos környezeti faktor (toxin, amnion sejtek, exogén anyag) hátráltathatja. A klinikai megfigyelések [Hasebe 2000, Görür 2006, Takahashi 2007] és saját 3D CT rekonstrukciós középfül mérési adataink megerősítik, hogy a gyermekkori krónikus SOM esetén a középfül térfogata kisebb, mint az egészséges gyermekekben és a pneumatizáció csak a pubertás alatt mutat mérsékelt növekedést. Eredményeink mutatják, hogy a 14-18 éves krónikus SOM csoport középfül felszínének átlagértéke épphogy megközelíti a 2-4 éves egészséges gyermekek megfelelő átlagértékét, míg átlagtérfogata a 2-4 éves egészséges korosztály átlagértéke alatt marad. A 2-4 éves korosztályban elsősorban a középfül térfogata a SOM klinikai lezajlásának potenciális előrejelzője.

Krónikus SOM esetén a középfül pneumatizációs folyamata gátolt. *Palva* és *Palva* [1966] hisztológiai vizsgálatokkal igazolta, hogy a középfülgyulladás kisgyermekkorban a mastoid sejtek szklerózisát okozza és megakadályozza a cellularizáció további növekedését abban az esetben is, ha a fülkürt működése közben rendeződik. A jól pneumatizált mastoidban kialakuló gyulladásos folyamat granulációs szövet felszaporodásához vezet, amely később kompakt csontállománnyá alakul át. Ebből adódóan a megelőző középfülgyulladások és következményes csontátépülés kis mastoid cellularizációt eredményezhet. *Rüedi* vizsgálatai szerint, a középfülgyulladást követő perzisztáló negatív középfülnyomás és a középfül váladékgyülem jelenléte blokkolja a mastoid pneumatizációs folyamatát. *Aoki* [1998] krónikus szerózus otitis mediában szenvedő gyermekek követéses vizsgálata során

kimutatta, hogy a középfül lamina propriájának hisztopatológiai elváltozásai megzavarják a középfül gázcsere funkcióját, továbbá, hogy a mastoid gyengébb pneumatizáltsága szorosan összefügg az előzményben szereplő középfülgyulladások súlyosságával. *Hamada* [2002] vizsgálatai megerősítették, hogy a középfülgyulladás súlyossága és a pneumatizációs gátlás között pozitív összefüggés van. Saját krónikus SOM eseteinkben nyert adataink alátámasztják, hogy a középfül felszíne és térfogata nem növekedik számottevően 2 és 18 éves kor között. A megzavart pneumatizációs folyamat miatt, krónikus SOM esetén, csontos cellularizáció főleg az antrum körül található. *Hamada* vizsgálataival rámutatott arra, hogy a csontstruktúra és a nyálkahártya szerkezet átalakulása, valamint a felszín/térfogat arány megváltozása következtében a középfül gázcserefolyamata zavart szenved. *Aoki* igazolta, hogy a ventillációs tubus viselését követő 2 hónapon belül a nyálkahártya duzzanat a középfülben megszűnik. Súlyos nyálkahártya lézió esetén, azonban 1,5-2 év is szükséges a MSR repneumatizációjához és növekedéséhez, amely véleménye szerint a hisztopatológiai eltérések és a gázcsere normalizálódása után várható. Hasonló megállapításra jutott *Valtonen* is [2005], aki 2D planimetriás követéses vizsgálatai során igazolta a korai életkorban behelyezett ventillációs tubus középfül pneumatizációt elősegítő hatását kisgyermekkorú SOM esetén. Betegeink többségében a középfület csaknem teljes egészében lágyszöveti anyag (nyálka vagy granuláció) töltötte ki. Méréseink szerint a középfül térfogata és felszíne a 2-18 év közötti krónikus SOM esetekben nem növekedett számottevően. Ezekben a kis térfogatú középfülekben struktúrátlan mastoid cellákat elsősorban az antrum körül találtunk, a squama temporalisban nem, amely a megzavart pneumatizációs folyamat miatti csontátépülés következménye lehet.

5.2 Az egészséges és patológiás középfül gáznyomás szabályozásának matematikai modellezése

5.2.1 Nyomásváltozások a középfülben ép és kóros fülkürtműködés esetén

Elsőként vizsgáltuk a középfül gáznyomásváltozásainak alakulását eltérő középfül térfogatok esetén, normál fülkürtműködés és fülkürt diszfunkció figyelembevételével. Modell becsléseink szerint, ép fülkürtműködés mellett a $V_{ME}=1\text{ ml}$ térfogatú

középfülekben a nyomásingadozások mindig nagyobbak, mint a $V_{ME} \geq 3 \text{ ml}$ térfogatúakban. A nyomásingadozások nagysága a középfül térfogatával fordítottan arányos. Doyle és Seroky [1994, 1995, 1999], továbbá Bluestone [2005] vizsgálatai megerősítették azt a feltételezést, hogy a fülkürtműködés mellett számos további tényező játszik fontos szerepet a középfül gáznyomás szabályozásában. Több közlemény foglalkozik a MSR potenciális szerepével ebben a folyamatban [Ars 1997, Tanabe 1997, Miura 1998]. A vizsgálatok alapján a MSR kiterjedt nyálkahártya felszíne részt vesz a gázcsere folyamatok fenntartásában, és térfogatával arányosan tompítani képest a középfül nyomásváltozásait. A középfület kitöltő gázok felszívódása a középfül nyomását csökkenti. A középfül térfogat és a középfül nyomásváltozásai közötti kapcsolatot Cinamon és Sadé vizsgálták korábban [2003]. Megállapították, hogy a 6 ml térfogatú középfül az 1 ml térfogatú középfülhöz képest hatszor nagyobb nyomásváltozások tolerálására képes. Ebből következően egy átmeneti fülkürt diszfunkció esetén a fejlettebb középfül pneumatizáció védelmet jelent a légkörihez viszonyított magas negatív középfülnyomás kialakulása és a fülváladék felszaporodása szempontjából. Általánosan elfogadott, hogy a rossz fülkürtműködés, a középfül gáznyomás egyensúlyának felbomlása, a gyenge mastoid pneumatizáció, valamint a középfül patológiás folyamatainak (krónikus SOM, struktúrális dobhártya lézió, középfül atelektázia, hallócsontláncolati megszakadás, cholesteatoma) kialakulása között összefüggés van [Koch 1980, Miura 1998]. A középfül egy viszonylag merev gáztasak. Egy gáztartalmú üreg a szervezetben addig létezik, amíg a gáz utánpótlása biztosított. Normál működés esetén a középfül a nyelés során periódikusan megnyíló fülkürtön át töltkezik levegővel, így biztosítva a gáznyomás egyensúlyát. A dobhártya, mint aktív nyomás puffer, a hirtelen, kis nyomásváltozások kompenzációjában vesz részt.

A fentiekből adódóan a középfül térfogatától függően nyomás puffer szerepet tölthet be, nyálkahártya felszíne gázcsere funkciót lát el. A gázáramlás sebessége a gázcsere során közvetlenül arányos a nyálkahártya felszín kiterjedésével. A nyomáscsökkenés sebessége a középfülben a felszín/térfogat arány függvénye. Bármely geometriai forma felszín/térfogat aránya a térfogat növekedésével párhuzamosan csökken. Az összefüggés nem lineáris függvényt követ. Ismert, hogy a geometriai alakzatok közül a gömb rendelkezik a legkisebb felszín/térfogat aránnyal. Feltételezhető tehát, hogy a

középfülben a felszín/térfogat arány a kis térfogatú középfülekben a legnagyobb, ezért a gázcsera következtében fellépő nyomásváltozás itt a leggyorsabb. Modellezésünk eredményei a nyomásingadozások nagyságában alapvető különbséget mutatnak a $V_{ME}=1\text{ ml}$ és $V_{ME}\geq 3\text{ ml}$ között. Ép ($90\text{ sec/fülkürtnyitás}$) fülkürtműködést feltételezve a nyomásingadozások: 16 daPa ($1,2\text{ Hgmm}$), $6,66\text{ daPa}$ ($0,5\text{ Hgmm}$) és $5,33\text{ daPa}$ ($0,4\text{ Hgmm}$) a $V_{ME}=1\text{ ml}$, 3 ml és 10 ml esetén, következésképpen. Az átmeneti és elhúzó fülkürt diszfunkció modellezése azt mutatja, hogy a középfül nyomásingadozásai fordítottan arányosak a középfül térfogattal és a fülkürtnyitások közötti időintervallum megnyúlásával egyre kifejezettebbé válnak.

A pars flaccida normál körülmények között igen kis tartományban, a légkörihez viszonyított $\pm 20\text{ daPa}$ ($1,5\text{ Hgmm}$) körül mozog [Dirckx 1998]. A légkörihez viszonyított magas negatív középfülnyomás kialakulása esetén a pars tensa is bevonódik a nyomáskompenzációs folyamatba. A pars tensa működésváltozás nélküli maximális kitérését a légköri nyomáshoz képest $\pm 50\text{ daPa}$ ($3,75\text{ Hgmm}$) nyomásértéken mérték [Cinamon 2003]. Ez a nyomásérték fülkürt diszfunkció során a $V_{ME}<5\text{ ml}$ ($<3\text{ ml}$) középfülekben igen gyorsan kialakul. A modell szerint egy átmeneti (30 perces) fülkürtműködési zavar esetén a nyomásingadozások a $V_{ME}=3\text{ ml}$ és 1 ml középfülekben $120,0\text{ daPa}$ (9 Hgmm) és $173,31\text{ daPa}$ (13 Hgmm), következésképpen, amely már átmeneti elváltozásokat okozhat a dobhártya struktúrájában és működésében. Elhúzó fülkürt diszfunkció esetén a $V_{ME}=3\text{ ml}$ és 1 ml középfülekben a megnövekedett nyomásingadozások meghaladják a légkörihez viszonyított kritikus középfülnyomást, amely folyadék kiáramlást okoz a középfül üregébe a környező nyálkahártya véreireiből. A MSR térfogata, a fülkürt diszfunkció mértéke és időtartama, amely egyénenként eltérő mértékű lehet, meghatározó a középfül patológiai folyamatainak elindításában és a SOM klinikai lezajlásában.

A 3D CT rekonstrukciós elemzéseink eredményei jól korrelálnak matematikai modellünk becsléseivel, amelyek szerint a 2-4 éves és a 2-18 év közötti egészséges gyermekpopuláció átlagos középfül térfogata $V_{ME}=5,39\text{ ml}$ ($3,23\text{ ml}$) és $V_{ME}=10,0\text{ ml}$ ($6,0\text{ ml}$), következésképpen. A perzisztáló SOM esetek, valamint a struktúrális dobhártya léziót mutató CSOM esetek átlagos középfül térfogata a legkisebb, $V_{ME}=3,13\text{ ml}$ ($1,87\text{ ml}$) és $V_{ME}=1,83\text{ ml}$ ($1,1\text{ ml}$), következésképpen.

Vizsgálataink eredményei azt mutatják, hogy a $V_{ME} < 5 \text{ ml}$ ($< 3 \text{ ml}$) térfogatú középfülek gázcserefolyamata eltérő a $V_{ME} \geq 5 \text{ ml}$ ($\geq 3 \text{ ml}$) nagyobb középfülekétől. A $V_{ME} < 5 \text{ ml}$ ($< 3 \text{ ml}$) térfogatú középfülekben egyensúlyi állapotban, a periódikus fülkürtnyitások között lényegesen nagyobb nyomásingadozások kialakulásával kell számolnunk, mint a $V_{ME} \geq 5 \text{ ml}$ ($\geq 3 \text{ ml}$) térfogatú középfülekben, amely a gyorsabb gázcsere és a pufferkapacitás hiányának tulajdonítható. Ezzel szemben a nagyobb térfogatú középfülek gázcsereje lassúbb folyamat, amely a középfülnyomás közel állandóságát biztosítja két fülkürtnyitás között. Az egészséges, $V_{ME} > 5 \text{ ml}$ ($> 3 \text{ ml}$) középfülek akár hosszabb ($> 120 \text{ min}$) időtartamú fülkürt működési zavart is képesek a gáznyomás egyensúly megbomlása nélkül tolerálni. Az egészséges 2-4 éves korosztályban jellemző $V_{ME} \sim 5 \text{ ml}$ ($\sim 3 \text{ ml}$) átlagtérfogatú középfülek, azonban, igen érzékenyek egy esetleges fülkürtműködési zavar időtartamára. A fülkürt diszfunkció ebben az életkorban igen gyakori és könnyen a gáznyomás egyensúly megbomlásához vezethet. *Bluestone* [2005] szerint a fejletlen fülkürt izomzat és az immunrendszer éretlensége egyaránt magyarázza az akut purulens középfülgyulladások és a SOM 2-4 éves korosztályban tapasztalt emelkedett előfordulási gyakoriságát. A növekedéssel az izomzat fülkürtnyitási képessége javul és az érési folyamatok következtében az immunrendszer is hatékonyabb védelmet nyújt a fertőzésekkel szemben. A kisgyermekkorban oly gyakori fülkürt diszfunkció a korral javul és a legtöbb esetben normalizálódik. Feltehetően ez az oka a SOM prevalencia 7-11 éves kor között tapasztalt csökkenésének. Az eredmények szoros összhangban állnak a gyermekkori krónikus középfülgyulladások és szerzett cholesteatoma kapcsán nyert klinikai tapasztalatokkal.

5.2.2 A mastoid obliteráció hatásának matematikai modellezése

A mastoid obliteráció szituáció matematikai leírásánál a gázcserét kizárólag a $\sim 0,6 \text{ ml}$ térfogatú dobüreg postero-superior területén vettük figyelembe, amely egy $0,2 \text{ ml}$ térfogatú üreg (epitympanum) nyálkahártya borításának felel meg. A gázcserefelszín teljes nyálkahártya felszínhez viszonyított aránytalan redukálása a modell becslések szerint a $V_{ME} > 3 \text{ ml}$ középfülekhez hasonló nyomásváltozásokat eredményez a $V_{ME} = 0,6 \text{ ml}$ középfülekben, normál és kóros fülkürtműködés mellett egyaránt. Az epitympanum obliterálása a középfül nyomásingadozásait tovább mérsékli.

A krónikus cholesteatomás középfülgyulladások megoldására általánosan alkalmazott fülsebészeti eljárások egyrészt a krónikus gyulladás megszüntetésére, gyógyítására, másrészt a hallás helyreállítására irányulnak, egy-, vagy kétszakaszos műtét keretében. A szanációs fázis a dobüreg, az epitympanum, az antrum és a csecsnyúlvány celláinak feltárását, a cholesteatoma matrix és perimatrix eltávolítását célozza, retroaurikuláris vagy endaurális behatolásból. A cholesteatoma kiterjedésétől függően a mastoidectomia kétféleképpen történhet. A zárt technika alkalmazásával, a hátsó hallójárat és laterális atticus fal megőrzésével, valamint nyitott technikával. Utóbbi során a hátsó hallójárat és laterális atticus fal eltávolításra kerül, így a mastoid és az epitympanum a külső hallójáratval közösen egységes üreget képez. A tympanoplastikai eljárás a hangárnyékoló és hangátvivő rendszer helyreállítására irányul a dobhártya perforáció zárásával és a dobhártya, valamint a stapestalp közötti folytonos összeköttetés kialakításával (a hátsó hallójáratfal felépítésével vagy anélkül). A zárt technika mellett végzett gyermekkori szerzett cholesteatoma szanációját követően a klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a reziduális cholesteatoma előfordulása gyakoribb, és a recidiva lehetősége a perzisztáló fülkürtdiszfunkció és a következményes szellőzési zavar miatt nagyobb. A nyitott technika hátrányát egyrészt a műtét technikai nehézsége, a gyakori hámosodási zavar, a szűken kialakított hallójárat bemenet miatt nehezen kontrollálható műtési üreg, valamint a fokozott fertőzés veszély képezi. E két technika előnyeit ötvözi és hátrányait küszöböli ki a mastoid obliteráció. Az eljárás a szanáláshoz nyitott technikát alkalmaz, amely ideális feltárást nyújt a megfelelő cholesteatoma szanációra. A rekonstrukció a hallójáratfal felépítéséből, a mastoid és az epitympanum obliterálásából, valamint a hallás javításából áll. Ezáltal minimalizálja a reziduális cholesteatoma előfordulásának valószínűségét és a hámosodási, továbbá az infekcióból eredő problémákat [Kang 2009, Yanagihara 2009].

Modell eredményeink rámutatnak arra, hogy amennyiben a gázcsere funkcióért felelős nyálkahártya felszínét nem redukáljuk, a kis térfogatú középfülekben a gázcsere a nagyobb térfogatú középfülekétől eltérő módon zajlik. A gázfelszívódás elsősorban a középfül postero-superior részén történik, amely az epitympanumot, az aditus ad antrumot, antrumot és a mastoid sejttrendszert foglalja magában. A kis térfogatú középfülekben a gázfelszívódás erősebb hatást gyakorol a középfülnyomás

alakulására, részben a kisebb gázrezerv, részben a térfogat csökkenésével progresszíven növekvő felszín/térfogat arány miatt. Ezzel ellentétben, a nagy térfogatú középfülek középfülnyomása a nagy gázrezerv és alacsonyabb felszín/térfogat arány következtében gyakorlatilag állandó. A műtéti módszer lényeges szempontja, hogy a mastoid és epitympanum obliterációja a gázcsereért felelős nyálkahártya felszín radikális csökkentésével lényegében a funkcionális felszín/térfogat arányt javítja. A postero-superior rész nyálkahártya felszínének aránytalan redukciója az antero-inferior rész javára lassúbb gázfelszívódást eredményez és lassúbb nyomásváltozásokhoz vezet. Következésképpen, szerepe kuratív a kis térfogatú, rossz fülkürt működésű középfülekben jellemző nagy nyomásingadozások kialakulásával szemben. Tehát, a gázcserefelszín kiiktatásával a középfül gáznyomás egyensúlya a $V_{ME}=3\text{ ml}$ térfogattól akár lényegesen kisebb, $0,6\text{ ml}$ térfogatú középfülekben is elérhető a mastoid obliterációs technika alkalmazásával. A műtéti eljárás lényege tehát a középfül gáznyomás egyensúlyának sebészeti adaptálása a rossz fülkürtműködés következtében akadályozott külső gázutánpótlás esetére, amely a középfül patológia és a struktúrális dobhártya eltérések ismételt kialakulásával szemben véd. Mindez patofiziológiai magyarázatul szolgál a klinikailag tapasztalt eredmények értékeléséhez. Doyle [2007] matematikai leírása alapján a hatékony nyomás puffer funkció nem igényel nagy középfül térfogatot. Modellezésünk eredményei azt mutatják, hogy ez elsősorban a gázcserefelszín kiterjedésének a függvénye.

A bemutatott modell eredmények alátámasztják feltételezésünket, mely szerint gyermekkori szerzett cholesteatoma esetén, amikor a MSR nyomáspuffer szerepe megszűnik és a fülkürt diszfunkció tartós, a gázcsere felszín sebészi kiiktatása elősegíti az állandósult állapot helyreállítását és tartós fenntartását a középfülben, javítva a hosszútávú műtéti eredményességet. Ugyanakkor ezek a kis térfogatú középfülek továbbra is védtelenek maradnak a hirtelen nagy külső nyomásváltozásokkal szemben. Hasonló patomechanizmust feltételezve az atelektáziás fülekben, a MSR térfogat figyelembevétele fontos szempont lehet a mastoid obliteráció jelöltjeinek kiválasztásánál.

5.3 A középfül felszín/térfogat arányának alakulása a 2-18 év közötti egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekekben a klinikai lefolyás függvényében

A felszín/térfogat arány összehasonlító vizsgálata egészséges, 2-18 év közötti és korcsoport azonos krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekeken azt mutatta, hogy krónikus SOM esetén a felszín/térfogat arány szignifikánsan nagyobb, mint az egészséges középfülekben. A felszín/térfogat arány a középfül térfogat növekedésével párhuzamosan csökken. Az összefüggés méréseink alapján a következő nem lineáris függvény szerint alakul: $y=17,577x^{-0,283}$. Feltételezhető tehát, hogy az emberi középfül geometriája a mértani tárgyra jellemző felszín/térfogat törvényszerűségeket követi. Következésképpen, a periódikus fülkürtnyitások közötti nyomásingadozások nagysága a középfülben a középfül térfogat növekedésével progresszíven csökken. Modellezésünk eredményeivel együtt mindez alátámasztja a nagyobb térfogatú középfülek protektív hatását a SOM kialakulásával és perzisztálásával szemben. Adataink rámutatnak arra, hogy a középfül (MSR), passzív nyomáspuffer szerepe mellett, térfogatától függően a gázcsere sebességének meghatározó tényezője is. Számításaink azt is mutatják, hogy az egészséges és a betegcsoport mind a $\sim 10.0/cm$ felszín/térfogat arány, mind a $V_{ME} \sim 5 ml$ ($\sim 3 ml$) térfogat mentén jól elkülönül egymástól. Az említett térfogati elkülönülést utóbb *Swarts* és munkatársai is megerősítették [2012]. A krónikus SOM esetek többségében a $V_{ME} < 5 ml$ ($< 3 ml$), és a felszín/térfogat arány $> 10.0/cm$. Adataink megerősítik modellezésünk eredményeit, mely szerint a $V_{ME} > 10 ml$ ($> 6 ml$) középfülek gáznyomás egyensúlya stabil, a jó fülkürtműködés, a nagyobb középfültérfogat és a kisebb felszín/térfogat arány következtében. A modellezés eredményei jól mutatják, hogy a $V_{ME} = 5-10 ml$ ($3-6 ml$) középfülekben a térfogat passzív nyomáspuffer hatása, valamint az alacsony felszín/térfogat arányból adódó lassúbb gázcsere jó fülkürtfunkció esetén optimális középfülműködést biztosít, ahol a gázcseréből adódó alacsony nyomásingadozások a dobhártya compliance (pars flaccida, tensa) által kompenzálódnak. A térfogat csökkenésével azonban a MSR pufferhatása gyengül, a gázcsere gyorsabban megy végbe, amely nagyobb nyomásingadozásokat eredményez a középfülben és ezáltal nagyobb terhet ró a dobhártyára, mint aktív pufferre. Ezek a jellemzően $V_{ME} < 5 ml$ ($< 3 ml$) középfülek gyakori fülkürtnyitást igényelnek a normál

középfül működés és megfelelő hallás fenntartásához. Nyomásingadozásaik a pars flaccida pufferkapacitását könnyen meghaladják és átmeneti elváltozást eredményeznek a pars tensa szerkezetében és működésében. Ezekben a középfülekben egy átmeneti fülkürt működési zavar gyors nyomásesést eredményez, amelynek a kapillárisok hidrosztatikai nyomása szab gátat. Ennél a nyomásértéknél transzszudátum szaporodik fel a középfülben csökkentve a középfül térfogatát és a gázcsere felszínét. A váladékgyülem a középfül levegőtartalmát összenyomva a nyomáscsökkenést mérsékli. Amennyiben a fülkürt diszfunkció átmeneti, a középfül váladékgyüleme eliminálódik, a gáznyomás egyensúly helyreáll. A tartós fülkürt diszfunkció krónikus granulációt és a MSR csontstruktúrájának átépülését eredményezi, csökkentve a középfül térfogatát és felszínét. A felszín/térfogat arány változása azonban ellenkező tendenciát követ. A kis térfogatú, rossz fülkürt működésű középfülben a gyorsult gázcsere könnyen krónikus középfülgyulladás kialakulásához vezet. Ez a mechanizmus a középfül gáznyomás egyensúly adaptálódásának tekinthető, a fülkürt diszfunkcióból adódó korlátozott külső gázutánpótláshoz. Ugyanakkor adataink azt is jelzik, hogy a $V_{ME}=5-10\text{ ml}$ (3-6 ml) közötti középfülek gáznyomás egyensúlya $10,0/cm$ feletti felszín/térfogat arány mellett is lehet normális, ha a fülkürt működés jó. Shimada [1990] összehasonlító vizsgálataival alátámasztotta, hogy a tympanoplastica eredménytelensége szoros összefüggést mutat a gyenge mastoid pneumatizációval, valamint a fülkürt diszfunkció súlyosságával. Sadé [1992] atelektáziás és szklerotikus középfülek összehasonlító vizsgálatai során pozitív összefüggést talált az atelektázia és a gyenge mastoid pneumatizáció között. Előző publikációnkban [Ráth 2011] kimutatásra került, hogy a több dobhártyakvadránsra kiterjedő és Sadé III stádiumú otoszkópos képet mutató középfülek esetében a pars tensa retrakciós hámzsák kimetszés és egyidejű ventillációs tubus behelyezés hosszútávú eredményessége alulmarad a kevésbé kiterjedt, és Sadé II besorolású középfülekhez képest. Vizsgálataink eredményei összhangban vannak Doyle és Swarts [2007, 2010] matematikai leírásaival, amelyek a nagyobb térfogatú középfülek gázcsere sebességet korlátozó szerepére utalnak.

A középfül pneumatizáció alakulásának 3D CT rekonstrukciós vizsgálatával 36 egészséges 1,6-18 év közötti gyermekben Swarts és munkacsoportja [2012] is foglalkozott. A középfül felszín/térfogat arányát a fiúk esetében függetlennek találták

a kortól, míg a leányok esetében az életkor előrehaladásával az arány enyhén növekedését tapasztalták. Az általuk kalkulált felszín/térfogat arány saját mérési eredményeinknél magasabb értéket mutatott ($\sim 14,0/cm$), amely feltehetően az általuk alkalmazott interaktív mérési beállításoknak tulajdonítható. Ugyanez a munkacsoport SOM miatt kezelt gyermekeken szintén megvizsgálta a felszín/térfogat arány alakulását [Swarts 2012]. Méréseik során nem találtak különbséget azon gyermekek középfül felszín/térfogat értékei között, akik a CT vizsgálat időpontjában észlelhető középfül váladékgyülemmel rendelkeztek és azok között, akiknél középfülváladék a vizsgálatkor nem volt regisztrálható. A középfül effúzió fennállására vonatkozóan a munkacsoport nem közölt adatot. Az általuk mért átlagos középfül térfogat a váladékgyülemmel kitöltött középfülek esetében lényegesen magasabb volt saját krónikus SOM eseteink átlagos középfül térfogatához képest. Mindez arra utal, hogy bár a 3D CT rekonstrukciós mérések hasonló korcsoportú mintán történtek, a betegség fennállási ideje szempontjából a Swarts által vizsgált beteganyag kevésbé tekinthető egységesnek, amely megnehezíti eredményeink korrekt összehasonlító értékelését. Adataink jelzik, hogy a dobhártya és a középfül patológiás elváltozásai elsősorban a $V_{ME}=1,83\text{ ml}$ ($1,1\text{ ml}$) átlag térfogatú, valamint átlagosan $14,9/cm$ felszín/térfogat arányú középfülekben jellemzőek. Ezek az adatok megerősítik az ép és kóros középfül gázcsere szabályozással kapcsolatos matematikai modell becslésünk eredményeinek megbízhatóságát. Elemzéseinkből arra következtethetünk, hogy a dobhártya struktúrális lézióinak kialakulásában végső sorban a középfül térfogatának szerepe a meghatározó.

5.4 A középfül pneumatizációjának változása krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek 5 éves követése után

Ez az első vizsgálat, amely 5 éves követési idő után 3D CT rekonstrukciós adatokat szolgáltat a középfül pneumatizáció változásáról előzőleg adenotomizált és a vizsgálati periódus alatt legalább egy alkalommal ventillációs tubusbehelyezéssel kezelt krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek esetén. A középfül (MSR) növekedésének potenciális meghatározó tényezőit, valamint a struktúrális dobhártya léziók és atelektázia képződésének prognosztizáló faktorait elemeztük. A középfül térfogata az esetek 55%-ában nőtt. Ugyanakkor, a középfülek

91%-ában 5 ml (3 ml) alatt maradt és csak 5% mutatott 5 ml (3 ml) feletti értéket normál dobhártyaképpel 5 év után. Az elhúzódó SOM esetek 40%-ában a középfül térfogata csökkent. Az eredmények azt támasztják alá, hogy a krónikus gyulladás hátráltathatja a MSR fejlődését, sőt a MSR kompakt csontállománnyá alakulásához vezethet. Mindez a környezeti tényezők MSR fejlődésére gyakorolt negatív hatását erősíti. Adataink azt is mutatják, hogy a kiindulási középfül térfogat, felszín és felszín/térfogat arány fontos változók a középfül fejlődésében. A kiindulási $V_{ME} < 3,38$ ml (<2 ml), a felszín $< 40,0$ cm², valamint a felszín/térfogat arány $> 14,0$ /cm jó előrejelzői a *Sadé II-IV* stádiumú dobhártya eltérések, a hallócsontláncolati megszakadás és a cholesteatoma kialakulásának 5 év eltelte után. A körülírt atrophia szignifikánsan magasabb a $V_{ME} < 3,38$ ml (<2 ml), mint a $V_{ME} > 3,38$ ml (>2 ml) térfogatú középfülekben ($p=0,0004$). Az 5 év után $V_{ME} > 2,5$ ml (>1,5 ml) középfülek esetében a térfogat növekedésével a felszín/térfogat aránya csökkent. Az analízis eredményei a 20 középfület tartalmazó mintán azt sugallják, hogy a ventilációs tubus behelyezés középfül fejlődésre gyakorolt hatása szoros összefüggésben van a korrall (<6 év), a kiindulási középfül térfogattal (>3,38 ml), és a kiindulási felszín/térfogat aránnyal (<14,0/cm). Mindez megerősíti azt a korábbi megállapításunkat, hogy a kiindulási középfül térfogat, felszín/térfogat arány és a fülkürt diszfunkció időtartama határozza meg a középfül patológiás elváltozásainak mértékét.

Az egészséges és krónikus szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek vizsgálata kapcsán nyert adatok azt támasztják alá, hogy a középfül nyomásváltozásának sebessége, amely a felszín/térfogat arányától függ, végső soron a középfül térfogat függvénye. Ebből adódóan a középfül térfogata önmagában fontos tényezőnek tekinthető a krónikus középfülgyulladások sebészi kezelésében. A gáznyomás egyensúly idegi szabályozásának megértése, épségének megőrzése szintén fontos szempont lehet a terápiás eljárások hatékonyságának javításában a jövőben.

Klinikai tapasztalatunk mutatja, hogy a 2-4 éves gyermekek között a fülkürt diszfunkció rendkívül gyakori, amely igen magas SOM incidenciával jár együtt ebben a korosztályban. A fülkürt funkció a korrall javul és csak ritka esetekben marad végérvényesen rossz. Méréseink szerint a korcsoportra jellemző átlagos középfül térfogat a gáznyomás egyensúly fenntartása szempontjából épp a kritikus tartományban van. A fülkürt diszfunkció könnyen vezet patológiás középfül

folyamatok elindulásához és perzisztálásához. Öt éves követéses vizsgálataink és a szakirodalmi adatok együttes figyelembevétele alapján, 2-4 éves korban, perzisztáló SOM esetén a ventillációs tubus behelyezése a középfül nyálkahártya gyulladásának megszüntetésén és a gázcsere normalizálásán át segíti a pneumatizációs folyamat helyreállítását. A középfül térfogat növekedése, a geometria optimalizálásával, a gáznyomás egyensúly stabilitásának egyik meghatározó tényezője. Humán vizsgálatok eredményei [Esteve 2003] megerősíteni látszanak azt a hipotézist, mely szerint a légkörihez viszonyított negatív középfülnyomás tartós fennállása esetén a középfül baroreceptorai adaptálódnak a megváltozott gáznyomáshoz. Nem küldenek további információt a gáznyomás kóros állapotáról a központi idegrendszer felé. Agyunk a kialakult szituációt normális helyzetnek tekinti, amely a patológiás állapot perzisztálásához vezet. Mindez tovább erősíti a ventillációs tubus szerepének fontosságát a tartós nyomáscsökkenés kompenzálásában és a krónikus középfül folyamatok megelőzésében. Egyúttal felhívja a figyelmet az időfaktor meghatározó szerepére. Adataink utalnak arra is, hogy a ventillációs tubus középfül növekedésre gyakorolt pozitív hatása a gyermek életkorától is függ és 6 éves kor felett ez a funkciója kevésbé kifejezett. Ennek megerősítésére azonban további nagyobb, ventillációs tubus behelyezésen átesett, szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek követéses vizsgálata szükséges.

5.5 Új tudományos eredmények

1. Elsőként közöltünk összehasonlító három dimenziós CT rekonstrukciós keresztmetszeti adatokat egészséges és korcsoport azonos krónikus SOM miatt gondozott, 2-18 év közötti gyermekek középfül üregrendszerének fejlődéséről, a térfogat-, és felszínértékek, továbbá a felszín/térfogat arány alakulásáról. Vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy

- a) az egészséges középfül térfogata és felszíne 2-18 év között folyamatos, de változó intenzitású növekedést mutat,
- b) az egészséges középfül fejlődésében a két nem között 7-8 éves korig nincs számottevő különbség. A pubertás környékén azonban a leányok középfül pneumatizációs folyamata felgyorsul és 14-18 éves korra középfül pneumatizációjuk kiterjedése lényegesen megelőzi a fiúkét,

- c) krónikus SOM esetén a középfül térfogat-, és felszínértékek korcsoportátlagai szignifikánsan kisebbek, mint egészségesekben,
 - d) a körülírt dobhártya atrófiát mutató CSOM esetek átlagos középfül térfogat-, és felszínértéke szignifikánsan kisebb a dobhártya atrófia nélküli perzisztáló SOM esetek megfelelő átlagértékeinél,
 - e) a középfül felszín/térfogat aránya mind az egészséges, mind a krónikus SOM esetekben a korral közel állandó. A korcsoportátlagok egészségesekben szignifikánsan kisebbek, mint krónikus SOM esetekben,
 - f) a középfül felszín/térfogat aránya a középfül térfogat növekedésével egy nem-lineáris függvény szerint csökken.
2. Elsőként mutattuk ki matematikai modell alkalmazásával, hogy a 2-18 év közötti egészséges csoportra jellemző ≥ 3 ml térfogatú középfülek gáznyomás egyensúlya eltérő a krónikus SOM esetekre jellemző < 3 ml térfogatú középfülekétől.
 3. Megállapítottuk, hogy a > 6 ml térfogatú középfülek stabil gáznyomás egyensúlya protektív hatású a krónikus középfülfolyamatok kialakulásával szemben. Ez részben a nagyobb gáztérfogat, részben a kisebb felszín/térfogat arányból adódó lassúbb gázcsere és gáznyomásváltozás következménye.
 4. Igazoltuk továbbá, hogy a 3-6 ml térfogatú középfülek gáznyomás egyensúlya igen érzékeny egy átmeneti fülkürt diszfunkció időtartamára a patológiás középfülfolyamatok elindulása szempontjából.
 5. Elsőként mutattuk ki a mastoid obliteráció hatásának matematikai modellezésével, hogy a gázrezervoárral nem rendelkező kis térfogatú középfülekben, ahol a fülkürtműködés tartósan rossz, a gázcsere felszínként funkcionáló nyálkahártya radikális lecsökkentése a gáznyomás egyensúly normalizálódásához vezet, javítva a műtéti beavatkozás hosszútávú eredményességét.
 6. Elsőként közöltünk összehasonlító 3D CT rekonstrukciós adatokat krónikus SOM betegek középfül pneumatizációjának 5 éves alakulásáról. Adataink megerősítik a krónikus SOM középfül fejlődésre gyakorolt negatív hatását, továbbá rávilágítanak a $V_{ME} < 5$ ml (< 3 ml) középfül térfogat meghatározó szerepére a patológiás folyamatok elindulásában.

6. Összefoglalás

Munkánk során arra kerestük a választ, hogy a középfül anatómiai (térfogat, felszín, felszín/térfogat arány) és élettani (gázcsere, gáznyomás egyensúly) tényezőinek változása milyen szerepet játszik a gyermekkorban magas prevalenciájú SOM kialakulásában, perzisztálásában, és következményeinek kialakulásában. Megvizsgáltuk, hogyan javítható a cholesteatoma sebészet hosszútávú műtéti eredményessége a mastoid obliterációs technika alkalmazásával, az eljárás milyen módon járul hozzá a középfül gáznyomás egyensúlyának normalizálásához. Megállapítottuk, hogy krónikus SOM esetén a középfül térfogata és felszíne szignifikánsan kisebb, mint egészségesekben. Az értékek a körülírt dobhártya atrophiát mutató esetekben a legkisebbek. Rámutattunk, hogy a felszín/térfogat aránya a középfül térfogat növekedésével egy nem-lineáris függvény szerint csökken. Matematikai modell alkalmazásával rávilágítottunk, hogy a 2-18 év közötti egészséges csoportra jellemző ≥ 3 ml térfogatú középfülek gáznyomás egyensúlya eltérő a krónikus SOM esetekre jellemző < 3 ml térfogatú középfülekétől. A > 6 ml térfogatú középfülek stabil gáznyomás egyensúlya protektív hatású a krónikus középfülfolyamatok kialakulásával szemben. Ez részben a nagyobb gáztérfogat, részben a kisebb felszín/térfogat arányból adódó lassúbb gázcsere és gáznyomásváltozás következménye. Igazoltuk, hogy a 3-6 ml térfogatú középfülek gáznyomás egyensúlya igen érzékeny egy átmeneti fülkürt diszfunkció időtartamára a patológiás középfülfolyamatok elindulása szempontjából. Krónikus SOM esetén, 2-4 éves korban a ventillációs tubus behelyezése a mastoid pneumatizáció előmozdítása révén a gáznyomás egyensúly stabilizálásának egyik meghatározó tényezője lehet. Elsőként foglalkoztunk a mastoid obliteráció matematikai modellezésével és mutattuk ki, hogy a gázrezervvel nem rendelkező kis térfogatú középfülekben, ahol a fülkürtműködés tartósan rossz, a gázcserefelszínként funkcionáló nyálkahártya radikális kiiktatása a gáznyomás egyensúly normalizálódásához vezet, javítva a műtéti beavatkozás hosszútávú eredményességét. A matematikai modellezés a krónikus otitis media terápiájában egy új, patofiziológiai megközelítés lehetőségét nyújtja, amely a fülsebészetet új alapokra helyezheti az egyénre szabott sebészeti megoldásokat is beleértve. Ez a szemlélet és terápiás megközelítés kiutat jelenthet a krónikus középfülgyulladások sebészetének megoldatlan területén.

6. Summary

In this study, potential role of the middle ear (ME) anatomical (volume, surface, surface area/volume ratio) and physiological (gas exchange, gas pressure balance) changes in the development of otitis media with effusion (OME) and its sequelae (retraction pocket, atelectasis, cholesteatoma) was examined. To improve the long-term effectiveness of cholesteatoma surgery, contribution of mastoid obliteration technique to the ME gas pressure balance stabilization was investigated. Our results show that children with persisting OME have significantly smaller mastoid surface area and volume than healthy children. These values proved to be the smallest in intractable OME cases with retraction pockets and atelectasis. The results showed that the surface area/volume ratio decreases as ME volume increases following a non-linear relationship. Applying a mathematical model we found that gas pressure balance of a $V_{ME} \geq 3 \text{ ml}$ characteristic in healthy children aged between 2 to 18 years is different from that of children with persisting OME with a typical $V_{ME} < 3 \text{ ml}$. The protective effect of $V_{ME} > 6 \text{ ml}$ to develop chronic OME was also supported. These ears have a nearly constant ME gas pressure at a steady-state due to the large pressure buffer capacity as a result of larger mastoid volume and also have a slower gas exchange due to the lower surface area/volume ratio. Data of this study suggest that MEs between 3-6 ml volume are very sensitive to the duration of a potential Eustachian tube (ET) dysfunction to develop chronic OME. The most at risk population are healthy children aged 2-4 years to develop early ME pathology, where this volume range is typical and ET dysfunction is very common. Grommet insertion between 2-4 years of age can be advantageous to promote mastoid pneumatization in prolonged OME cases by changing ME geometry and stabilizing middle ear gas pressure balance. In MEs with poor mastoid pneumatization and dysfunctional ET, typical in acquired cholesteatoma cases, mastoid obliteration as surgical reduction of mucosal surface responsible for gas exchange can improve ME gas pressure balance resulting in better long-term outcome. Mathematical modeling offers the possibility of a new pathophysiologic approach in the therapy of chronic otitis media. It creates a new, pathophysiologically oriented therapeutic basis in the challenging field of chronic otitis media surgery, including individualized surgical solutions.

7. Irodalomjegyzék

7.1 Hivatkozott közlemények

A Computer Tomograf (CT). Available at: http://www.sci.uszeged.hu/foldtan/CT_SPCEKOLL/CT_alap.pdf. Accessed September 25, 2009.

Alper CM, Bluestone CD, Buchman C, Bunne M, Felding JU, Hebda PA, Hergils L, Honjo I, Luntz M, Sando I, Stangerup SE, Swarts JD, Takahashi H. Recent advances in otitis media. 3. Middle ear physiology and pathophysiology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002;188:26-35.

Alper CM, Tabari R, Seroky JT, Doyle WJ. Magnetic resonance imaging of the development of otitis media with effusion caused by functional obstruction of the eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106:422-31.

American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2004;113:1412-29.

Andréasson L, Ingelstedt S, Ivarsson A, Jonson B, Tjernström O. Pressure-dependent variation in volume of mucosal lining of the middle ear. *Acta Otolaryngol.* 1976;81:442-9.

Aoki K, Mitani Y, Tuji T, Hamada Y, Utahashi H, Moriyama H. Relationship between middle ear pressure, mucosal lesion, and mastoid pneumatization. *Laryngoscope.* 1998;108:1840-5.

Ars B, Ars-Piret N. Middle ear pressure balance under normal conditions. Specific role of the middle ear structure. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1994;48:339-42.

Ars B, Ars-Piret N. Morpho-functional partition of the middle ear cleft. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51:181-4.

Ars B, Wuyts F, Van de Heyning P, Miled I, Bogers J, Van Marck E. Histomorphometric study of the normal middle ear mucosa. Preliminary results supporting the gas-exchange function in the postero-superior part of the middle ear cleft. *Acta Otolaryngol.* 1997;117:704-7.

Austeng ME, Akre H, Øverland B, Abdelnoor M, Falkenberg ES, Kværner KJ. Otitis media with effusion in children with in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:1329-32.

Balatoni Zs, Czigler J. Tubanometriás módszerünk. *Fül-orr-gégegyógy.* 1983;29:11-15.

Balyan FR, Celikkanat S, Aslan A, Taibah A, Russo A, Sanna M. Mastoidectomy in noncholesteatomatous chronic suppurative otitis media: is it necessary? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:592-5.

Bennett KE, Haggard MP, Silva PA. Behaviour and developmental effects of otitis media with effusion into the teens. *Arch Dis Child* 2001; 85: 91–95.

Beuerlein M, Nelson RN, Welling DB. Inner and middle ear hyperbaric oxygen-induced barotrauma. *Laryngoscope.* 1997;107:1350-6.

- Bluestone CD, Shurin PA. Middle ear disease in children. Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Clin North Am*. 1974;21:379-400.
- Bluestone CD, Beery QC, Cantekin EI, Paradise JL. Eustachian tube ventilatory function in relation to cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84:333-8.
- Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC. Certain effects of adenoidectomy of Eustachian tube ventilatory function. *Laryngoscope*. 1975;85:113-27.
- Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC. Effect of inflammation of the ventilatory function of the eustachian tube. *Laryngoscope*. 1977;87:493-507.
- Bluestone CD. Management of chronic otitis media with effusion. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1983;37:44-56.
- Bluestone C. Eustachian tube. Hamilton, London: BC Decker Inc., 2005.
- Bluestone CD. Impact of evolution on the eustachian tube. *Laryngoscope*. 2008;118:522-7.
- Boedts D, Ars B. Histopathological research on eardrum perforations. *Arch Otorhinolaryngol*. 1977;215:55-9.
- Boonacker CW, Rovers MM, Browning GG, Hoes AW, Schilder AG, Burton MJ. Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-118.
- Browning GG, Rovers MM, Williamson I, Lous J, Burton MJ. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001801.
- Buchman CA, Stool SE. Functional-anatomic correlation of eustachian tube obstruction related to the adenoid in a patient with otitis media with effusion: a case report. *Ear Nose Throat J*. 1994;73:835-8.
- Buchman CA, Doyle WJ, Skoner DP, Post JC, Alper CM, Seroky JT, Anderson K, Preston RA, Hayden FG, Fireman P, et al. Influenza A virus--induced acute otitis media. *J Infect Dis*. 1995;172:1348-51.
- Bylander A. Comparison of eustachian tube function in children and adults with normal ears. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1980;89:20-4.
- Bylander A, Tjernström O, Ivarsson A. Pressure opening and closing functions of the eustachian tube in children and adults with normal ears. *Acta Otolaryngol*. 1983;95:55-62.
- Cantekin EI, Phillips DC, Doyle WJ, Bluestone CD, Kimes KK. Effect of surgical alterations of the tensor veli palatini muscle on eustachian tube function. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1980;89:47-53.
- Cantekin EI. Eustachian tube function in children with tympanostomy tubes. *Auris Nasus Larynx*. 1985;12:S46-8.
- Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI, Flaherty MR, Doyle WJ, Bluestone CD, Fria TJ. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope*. 1985;95:428-36.

- Casselbrant ML, Cantekin EI, Dirkmaat DC, Doyle WJ, Bluestone CD. Experimental paralysis of tensor veli palatini muscle. *Acta Otolaryngol.* 1988;106:178-85.
- Casselbrant ML, Doyle WJ, Honjo I, Bluestone CD, Stenfors LE, Ostfeld E, Eden AR, Holmquist J, Kumazawa T, Honda K. Recent advances in otitis media. Eustachian tube and middle ear physiology and pathophysiology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1989;139:14-8.
- Casselbrant ML, Furman JM, Rubenstein E, et al. Effect of otitis media on the vestibular system in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:620–624.
- Casselbrant ML, Mandel EM. Epidemiology. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media*. 2nd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003:147–162.
- Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Fall PA, Bluestone CD, Ferrell RE. The genetic component of middle ear disease in the first 5 years of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:273-8.
- Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Fall PA, Bluestone CD. Adenoidectomy for otitis media with effusion in 2-3-year-old children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1718-24.
- Cayé-Thomasen P, Stangerup SE, Jørgensen G, Drozdziwicz D, Bonding P, Tos M. Myringotomy versus ventilation tubes in secretory otitis media: eardrum pathology, hearing, and eustachian tube function 25 years after treatment. *Otol Neurotol.* 2008;29:649-57.
- Chatellier HP, Lemoine J. Le diaphragme inter-attico-tympanique du nouveau-né. Description de sa morphologie; considérations sur son rôle pathogénique dans les otomastoidites cloisonnées du nourrisson. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Fac (Paris)* 1946;13:534-566.
- Chen YW, Chen KT, Chang PH, Su JL, Huang CC, Lee TJ. Is otitis media with effusion almost always accompanying cleft palate in children?: the experience of 319 Asian patients. *Laryngoscope.* 2012;122:220-4.
- Cinamon U. The growth rate and size of the mastoid air cell system and mastoid bone: a review and reference. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:781-6.
- Csakanyi Z, Katona G, Josvai E, Mohos F, Sziklai I. Volume and surface of the mastoid cell system in otitis media with effusion in children: a case-control study by 3D reconstruction of computed tomographic images. *Otol Neurotol* 2011; 32:64-70.
- Csákányi Zs, Czinner A, Spangler J, Rogers T, Katona G: Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media (OM) in children. In *J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:989-993.
- Daly KA, Hunter LL, Levine SC, Lindgren BR, Giebink GS. Relationships between otitis media sequelae and age. *Laryngoscope.* 1998;108:1306-10.
- Damoiseaux RA, Rovers MM, Van Balen FA, Hoes AW, de Melker RA. Long-term prognosis of acute otitis media in infancy: determinants of recurrent acute otitis media and persistent middle ear effusion. *Fam Pract.* 2006;23:40-5.

Davis JM, Elfenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord*. 1986;51:53-62.

De Beer BA, Schilder AG, Zielhuis GA, Graamans K. Natural course of tympanic membrane pathology related to otitis media and ventilation tubes between ages 8 and 18 years. *Otol Neurotol*. 2005;26:1016-21.

Diamant M. Otitis and pneumatization of the mastoid bone. A clinical-statistical analysis. *Acta Otolaryngol* 1940;41:1-149.

Dirckx JJ, Decraemer WF. Human tympanic membrane deformation under static pressure. *Hear Res*. 1991;51:93-105.

Dornhoffer JL. Surgical modification of the difficult mastoid cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:361-7.

Doyle WJ, McBride TP, Skoner DP, Maddern BR, Gwaltney JM Jr, Uhrin M. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effect of chlorpheniramine on the response of the nasal airway, middle ear and eustachian tube to provocative rhinovirus challenge. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:229-38.

Doyle WJ, Alper CM, Seroky JT, Karnavas WJ. Exchange rates of gases across the tympanic membrane in rhesus monkeys. *Acta Otolaryngol* 1998;118:567-73.

Doyle WJ, Alper CM. A model to explain the rapid pressure decrease after air-inflation of diseased middle ears. *Laryngoscope*. 1999;109:70-8.

Doyle WJ. Mathematical model explaining the sources of error in certain estimates of the gas exchange constants for the middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:533-41.

Doyle WJ. The mastoid as a functional rate-limiter of middle ear pressure change. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:393-402.

Editors National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Surgical Management of Otitis Media with Effusion in Children. Source London: RCOG Press; 2008 Feb. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance .

Edfeldt L, Kinnefors A, Strömbäck K, Köbler S, Rask-Andersen H. Surgical treatment of paediatric cholesteatoma: long-term follow up in comparison with adults. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:1091-7.

Elnor A. Gas diffusion through the tympanic membrane. A model study in the diffusion chamber. *Acta Otolaryngol*. 1970;69:185-91.

Esteve D. Tubomanometry and pathology. In: Ars B (ed.) Fibrocartilaginous Eustachian tube – Middle ear cleft. The Hague, The Netherlands: Kugler Publications 2003. pp. 159-175.

Felding JU. Middle ear gas--its composition in the normal and in the tubulated ear. A methodological and clinical study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;536:1-57.

Felding UN, Banks JM, Doyle WJ. Middle ear gas exchange in the air phase. *Acta Otolaryngol* 2003;123:808-11.

Fernau JL, Hirsch BE, Derkay C, Ramasastry S, Schaefer SE. Hyperbaric oxygen therapy: effect on middle ear and eustachian tube function. *Laryngoscope*. 1992;102:48-52

Fink N, Ar A, Sadé J, Barnea O. Mathematical analysis of atelectasis formation in middle ears with sealed ventilation tubes. *Acta Physiol Scand* 2003;177:493-505.

Flisberg K, Ingelstedt S, Örtengren U. Controlled "Ear Aspiration" of Air: A "physiological" test of the tubal function. *Acta Otolaryngol*. 1963;56:35–38.

Flisberg K, Ingelstedt S, Örtengren U. Clinical volume determination of the air-filled ear space. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1963;182:39-42.

Flisberg K, Zsigmond M. The size of the mastoid air cell system, planimetry-direct volume determination. *Acta Otolaryngol*. 1965;60:23-9.

Friedman RA, Doyle WJ, Casselbrant ML, Bluestone C, Fireman P. Immunologic-mediated eustachian tube obstruction: a double-blind crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71:442-7.

Fücsék M. A középfül szellőzése. *Fül-orr-gégegyógy.* 1996;3:137-42.

Fücsék M. A középfül gázok eredete és összetétele. *Fül-orr-gégegyógy.* 1999;3:162-66.

Fücsék M. Az ép középfül szellőzésének új elmélete. *Orvosi Hetilap*. 2007;22:1033-135.

Gaihede M, Lildholdt T, Lunding J. Sequelae of secretory otitis media: changes in middle ear biomechanics. *Acta Otolaryngol*. 1997;117:382-9.

Gaihede M, Dirckx JJ, Jacobsen H, Aernouts J, Søvsø M, Tveterås K. Middle ear pressure regulation-complementary active actions of the mastoid and the eustachian tube. *Otol Neurotol*. 2010; 31:603-11.

Gaihede M, Padurariu S, Jacobsen H, De Greef D, Dirckx JJ. Eustachian tube pressure equilibration. Temporal analysis of pressure changes based on direct physiological recordings with an intact tympanic membrane. *Hear Res*. 2013;301:53-9.

Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ, et al. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. *N Engl J Med* 1987;317:1444–1451.

Görür K, Özcan C, Talas DU. The computed tomographical and tympanometrical evaluation of mastoid pneumatization and attic blockage in patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:481-5.

Haapkylä J, Karevold G, Kvaerner KJ, Pitkäranta A. Trends in otitis media surgery: a decrease in adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1207-13.

Hamada Y, Utahashi H, Aoki K. Physiological gas exchange in the middle ear cavity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;64: 41-9.

Harell M, Mover-Lev H, Levy D, Sadé J. Gas composition of the human nose and nasopharyngeal space. *Acta Otolaryngol.* 1996;116:82-4.

Hasebe S, Takahashi H, Honjo I, Sudo M. Organic change of effusion in the mastoid in otitis media with effusion and its relation to attic retraction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;53: 17-24.

Hassmann-Poznańska E, Goździewski A, Piszcz M, Skotnicka B. Long term sequelae of otitis media with effusion during childhood. *Otolaryngol Pol.* 2010;64:234-9.

Hergils L, Magnuson B. Morning pressure in the middle ear. *Arch Otolaryngol.* 1985;111:86-9.

Holborow C. Eustachian tubal function: changes throughout childhood and neuromuscular control. *J Laryngol Otol.* 1975;89:47-55.

Hug JE, Pfaltz CR. Temporal bone pneumatization. A planimetric study. *Arch Otorhinolaryngol.* 1981;233:145-56.

Ingelstedt S. Physiology of the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85:156-60.

Ishijima K, Sando I, Balaban C, Suzuki C, Takasaki K. Length of the eustachian tube and its postnatal development: computer-aided three-dimensional reconstruction and measurement study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:542-8.

Issa A, Bellman M, Wright A. Short-term benefits of grommet insertion in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24:19-23.

Ito A, Isono M, Murata K, Tanaka H, Kawamoto M, Azuma H. CT-assisted measurement of total and regional volumes of pneumatization in the temporal bone. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1997;100:1368-74.

Johnston LC, Feldman HM, Paradise JL, Bernard BS, Colborn DK, Casselbrant ML, Janosky JE. Tympanic membrane abnormalities and hearing levels at the ages of 5 and 6 years in relation to persistent otitis media and tympanostomy tube insertion in the first 3 years of life: a prospective study incorporating a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2004;114:e58-67.

Jonson B, Rundcrantz H. Posture and pressure within the internal jugular vein. *Acta Otolaryngol.* 1969;68:271-5.

Jósvai Eszter. Mérési eljárás a mastoid belső felszínének és belső térfogatának meghatározására. Diplomaterv 2008. Budapesti Műszaki- és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar Irányítástechnika és Informatika Tanszék

Kang MK, Ahn JK, Gu TW, Han CS. Total mastoid obliteration in staged canal-up tympanoplasty for cholesteatoma facilitates tympanic aeration. *Otol Neurotol.* 2009;30:766-70.

Kasenömm P. Intraoperative findings of revision canal wall-down tympanomastoid surgery. *Acta Otolaryngol.* 2013;133:826-32.

Khodaverdi M, Jørgensen G, Lange T, Stangerup SE, Drozdziwicz D, Tos M, Bonding P, Caye-Thomasen P. Hearing 25 years after surgical treatment of otitis media with effusion in early childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:241-7.

Koc A, Ekinci G, Bilgili AM, Akpınar IN, Yakut H, Han T. Evaluation of the mastoid air cell system by high resolution computed tomography: three-dimensional multiplanar volume rendering technique. *J Laryngol Otol.* 2003;117:595-8.

Kónya Dénes: A középfül, mint kompartmentrendszer, modellezése és szimulációja. Diplomaterv 2008. Budapesti Műszaki- és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar Irányítástechnika és Informatika Tanszék

Kvaerner KJ, Nafstad P, Hagen JA, Mair IW, Jaakkola JJ. Recurrent acute otitis media: the significance of age at onset. *Acta Otolaryngol.* 1997;117:578-84.

Lauhio A, Rezes S, Tervahartiala T, Sziklai I, Pitkäranta A, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8/collagenase-2 in childhood otitis media with effusion. *Ann Med.* 2012;44:93-9.

Lee DH, Jun BC, Kim DG, Jung MK, Yeo SW. Volume variation of mastoid pneumatization in different age groups: a study by three-dimensional reconstruction based on computed tomography images. *Surg Radiol Anat* 2005;27:37-42.

Lindeman P, Holmquist J. Measurement of middle ear volume using the impedance audiometer. *Am J Otol.* 1981;2:301-3.

Lous J, Burton MJ, Felding JU, Ovesen T, Rovers MM, Williamson I. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD001801.

Lous J. Which children would benefit most from tympanostomy tubes (grommets)? A personal evidence-based review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:731-6.

Luntz M, Eisman S, Sadé J. Induced atelectasis of the middle ear and its clinical behavior. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1991;248:286-8.

Luntz M, Malatskey S, Tan M, Bar-Meir E, Ruimi D. Volume of mastoid pneumatization: three-dimensional reconstruction with ultrahigh-resolution computed tomography. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:486-90.

Mandel EM, Swarts JD, Casselbrant ML, Tekely KK, Richert BC, Seroky JT, Doyle WJ. Eustachian tube function as a predictor of the recurrence of middle ear effusion in children. *Laryngoscope.* 2013;123:2285-90.

Marchant CD, Shurin PA, Turczyk VA, et al. Course and outcome of otitis media in early infancy: a prospective study. *J Pediatr* 1984;104:826–831.

Matanda R, Van de Heyning P, Bogers J, Ars B. Behaviour of middle ear cleft mucosa during inflammation: histomorphometric study. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:905-9.

Maw AR, Bawden R. Tympanic membrane atrophy, scarring, atelectasis and attic retraction in persistent, untreated otitis media with effusion and following ventilation tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;30:189-204.

McBride TP, Doyle WJ, Hayden FG, Gwaltney JM Jr. Alterations of the eustachian tube, middle ear, and nose in rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:1054-9.

Mink A, Bauer M. A középfülben „szippantáskor” keletkező nyomáscsökkenés és annak patológiai jelentősége. *Fül-orr-gégegyógy* 1984;30:209-215.

Mink A, Bauer M.: A dobhártya atrophia klinikai és élettani jelentősége. *Fül-orr-gégegyógy.* 1985;31:1-9.

Mink A. Nyitott fülkürt okozta dobüregi nyomásváltozások manometriás mérése a külső hallójáratban. *Fül-orr-gégegyógy.* 1989;35:111-114.

Mishiro Y, Sakagami M, Takahashi Y, Kitahara T, Kajikawa H, Kubo T. Tympanoplasty with and without mastoidectomy for non-cholesteatomatous chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:13-5.

Mondain M, Vidal D, Bouhanna S, Uziel A. Monitoring Eustachian tube openings: Preliminary results in normal subjects. *Laryngoscope.* 1997;107:1414-9.

Mover-Lev H, Priner-Barenholtz R, Ar A, Sadé J. Quantitative analysis of gas losses and gains in the middle ear. *Respir Physiol.* 1998;114:143-51.

MRC Multicentre Otitis Media Study Group. Adjuvant adenoidectomy in persistent bilateral otitis media with effusion: hearing and revision surgery outcomes through 2 years in the TARGET randomised trial. *Clin Otolaryngol.* 2012;37:107-16.

Neff MJ; AAP; AAFP; AAO-HNS. AAP, AAFP, AAO-HNS release guideline on diagnosis and management of otitis media with effusion. *Am Fam Physician.* 2004;69:2929-31.

Nurliza I, Lim LH. Retrospective review of grommet insertions for otitis media with effusion in children in Singapore. *Med J Malaysia.* 2011;66:227-30.

Ostfeld EJ, Silberberg A. Transient pressure changes in the middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:1390-4.

Palva T, Palva A. The size of the human mastoid air cell system. *Acta Otolaryngol* 1966;62:237-51.

Palva T, Palva A, Salmivalli A. Radical mastoidectomy with cavity obliteration. *Arch Otolaryngol.* 1968;88:119-23.

Palva T, Johnsson LG. Epitympanic compartment surgical considerations: reevaluation. *Am J Otol.* 1995;16:505-13.

Palva T, Paakko P, Ramsay H, Chrobok V, Simá'kova' E. Apoptosis and regression of embryonic mesenchyme in the development of the middle ear spaces. *Acta Otolaryngol* 2003;123:209-14.

Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Kurs-Lasky M, Janosky JE. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics.* 1997;99:318-33.

Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med* 2001;344:1179–1187.

- Park MS, Yoo SH, Lee DH. Measurement of surface area in human mastoid air cell system. *J Laryngol Otol*. 2000;114:93-6.
- Pau HW, Sievert U, Just T, Sadé J. Pressure changes in the human middle ear without opening the eustachian tube. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:1182-6.
- Petrova P, Freeman S, Sohmer H. The effects of positive and negative middle ear pressures on auditory threshold. *Otol Neurotol*. 2006;27:734-8.
- Poe DS, Abou-Halawa A, Abdel-Razek O. Analysis of the dysfunctional eustachian tube by video endoscopy. *Otol Neurotol*. 2001;22:590-5.
- Politzer A. Diseases of the ear. 4th ed. Philadelphia: Lea Brothers & Co; 1903.
- Prellner K, Kalm O, Harsten G. Middle ear problems in childhood. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1992;493:93-8.
- Proctor B. Attic-aditus block and the tympanic diaphragm. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80:371-375.
- Rezes S, Késmárki K, Sipka S, Sziklai I. Characterization of otitis media with effusion based on the ratio of albumin and immunoglobulin G concentrations in the effusion. *Otol Neurotol*. 2007;28:663-7.
- Rezes S, Söderlund-Venermo M, Roivainen M, Kemppainen K, Szabó Z, Sziklai I, Pitkäranta A. Human bocavirus and rhino-enteroviruses in childhood otitis media with effusion. *J Clin Virol*. 2009;46:234-7.
- Rickers J, Petersen CG, Pedersen CB, Ovesen T. Long-term follow-up evaluation of mastoidectomy in children with non-cholesteatomatous chronic suppurative otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:711-5.
- Rinaldi V, Cappadona M, Gaffuri M, Torretta S, Pignataro L. Chorda tympani nerve, may it have a role in stabilizing middle ear pressure? *Med Hypotheses*. 2013;80:726-7.
- Roberts JE, Burchinal MR, Zeisel SA. Otitis media in early childhood in relation to children's school-age language and academic skills. *Pediatrics* 2002;110:696-706.
- Rockley TJ, Hawke WM. The middle ear as a baroreceptor. *Acta Otolaryngol*. 1992;112:816-23.
- Rombout J, Pauw BK. Radical revision mastoidectomy for chronic otitis media without cholesteatoma: the relevance of excenteration of all rest cells. *J Laryngol Otol*. 1999;113:710-3.
- Rosenfeld RM, Bhaya MH, Bower CM, et al. Impact of tympanostomy tubes on child quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 585-592.
- Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003;113:1645-57.
- Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, Lieberthal AS, Mahoney M, Wahl RA, Woods CR Jr, Yawn B. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion; American Academy of Family Physicians; American

Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130:S95-118.

Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, Grimes AM, Hackell JM, Harrison MF, Haskell H, Haynes DS, Kim TW, Lafreniere DC, LeBlanc K, Mackey WL, Netterville JL, Pipan ME, Raol NP, Schellhase KG. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149:S1-35.

Rovers MM, de Kok IM, Schilder AG. Risk factors for otitis media: an international perspective. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70:1251-6.

Rovers MM, Hofstad EA, Franken-van den Brand KI, Straatman H, Ingels K, van der Wilt GJ, Zielhuis GA. Prognostic factors for otitis media with effusion in infants. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1998;23:543-6.

Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. Lancet. 2004;363:465-73.

Rubensohn G. Mastoid pneumatization in children at various ages. Acta Otolaryngol 1965;60:11-4.

Rüedi L. Die Mittelohrraumentwicklung vom 5. Embryonalmonat bis zum 10. Lebensjahr. Acta Otolaryngol 1937;22:1-131.

Sadé J. Pathology and pathogenesis of serous otitis media. Arch Otolaryngol. 1966;84:297-305.

Sadé J. Inflammatory and non-inflammatory factors related to secretory otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1979;1:41-59.

Sadé J. The atelectatic ear. In Secretory otitis media and its sequelae (Sadé J editor) Churchill Livingstone 1979. London p 64-68.

Sadé J, Luntz M. Eustachian tube lumen: comparison between normal and inflamed specimens. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989;98:630-4.

Sadé J. The nasopharynx, eustachian tube and otitis media. J Laryngol Otol. 1994;108:95-100.

Sadé J, Russo E, Fuchs C, Cohen D. Is secretory otitis media a single disease entity? Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112:342-7.

Sadé J, Cinamon U, Ar A, Seifert A. Gas flow into and within the middle ear. Otol Neurotol 2004;25:649-52.

Sadé J, Handrich Y, Bernheim J, Cohen D. Pressure equilibration in the penguin middle ear. Acta Otolaryngol. 2008;128:18-21.

Sadler-Kimes D, Siegel MI, Todhunter JS. Age-related morphologic differences in the components of the eustachian tube/middle ear system. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989;98:854-8.

Sato H, Kurata K, Yen YH, Honjo I, Young YH, Hsieh T. Extension of nasopharyngeal carcinoma and otitis media with effusion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;114:866-7.

Schilder AG, Hak E, Straatman H, Zielhuis GA, van Bon WH, van den Broek P. Long-term effects of ventilation tubes for persistent otitis media with effusion in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997;22:423-9.

Schilder AG, Van Manen JG, Zielhuis GA, Grievink EH, Peters SA, Van Den Broek P. Long-term effects of otitis media with effusion on language, reading and spelling. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1993;18:234-41.

Schilder AG. Assessment of complications of the condition and of the treatment of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49:S247-51.

Shea MC Jr, Gardner G Jr, Simpson ME. Mastoid obliteration using homogenous bone chips and autogenous bone paste. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76:160-72.

Shekelle P, Takata G, Chan LS, et al. Diagnosis, Natural History, and Late Effects of Otitis Media With Effusion. Evidence Report/Technology Assessment No. 55. AHRQ Publication No. 03-E023. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003

Siim C, Tos M. Partial and total reconstruction of old radical cavities. Long-term results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113:635-43.

Silbiger H. Measurement of mastoid pneumatization in man. *Acta Anat (Basel).* 1950;11:215-45.

Silvola J, Palva T. Long-term results of pediatric primary one-stage cholesteatoma surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;48:101-7.

Stenstrom R, Pless IB, Bernard P. Hearing thresholds and tympanic membrane sequelae in children managed medically or surgically for otitis media with effusion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:1151-6.

Stenström C, Bylander-Groth A, Ingvarsson L. Eustachian tube function in otitis-prone and healthy children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1991;21:127-38.

Stool SE, Berg AO, Berman S, et al. Otitis media with effusion in young children. Clinical practice guideline, Number 12. AHCPR Publication No. 94-0622. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1994.

Sun J, Sun J, Hu Y, Lv Q, Wang Y, Li X, Xu W, Wang S, Mei Z, Wan G. Canal wall-down mastoidectomy with mastoid obliteration for pediatric cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.* 2010;130:259-62.

Swarts JD, Alper CM, Seroky JT, Chan KH, Doyle WJ. In vivo observation with magnetic resonance imaging of middle ear effusion in response to experimental underpressures. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104:522-8.

Swarts JD, Bluestone CD. Eustachian tube function in older children and adults with persistent otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:853-9.

Swarts JD, Foley S, Alper CM, Doyle WJ. A cross-sectional study of the change in mastoid geometry with age in children without a history of otitis media. *Laryngoscope* 2012;122:649-53.

Swarts JD, Foley S, Alper CM, Doyle WJ. Mastoid geometry in a cross-section of humans from infancy through early adulthood with a confirmed history of otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:137-41.

Takahashi H, Hayashi M, Honjo I. Compliance of the eustachian tube in patients with otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 1987;8:154-6.

Takahashi H, Sato H, Nakamura H, Naito Y, Umeki H. Correlation between middle-ear pressure-regulation functions and outcome of type-I tympanoplasty. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:173-6.

Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002;112:1930-4.

Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989;160:83-94.

Todd NW, Pitts RB, Braun IF, Heindel H. Mastoid size determined with lateral radiographs and computerized tomography. *Acta Oto- laryngol* 1987;103:226-31.

Tos M. Obliteration of the cavity in mastoidectomy. *Acta Otolaryngol*. 1969;67:516-20.

Tos M. Epidemiology and natural history of secretory otitis. *Am J Otol*. 1984;5:459–462.

Tos M, Stangerup SE. Hearing loss in tympanosclerosis caused by grommets. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:931-5.

Valtonen HJ, Dietz A, Qvarnberg YH, Nuutinen J. Development of mastoid air cell system in children treated with ventilation tubes for early-onset otitis media: a prospective radiographic 5-year follow-up study. *Laryngoscope* 2005;115:268-73.

Valtonen HJ, Qvarnberg YH, Nuutinen J. Otological and audiological outcomes five years after tympanostomy in early childhood. *Laryngoscope*. 2002;112:669-75.

van den Aardweg MT, Schilder AG, Herkert E, Boonacker CW, Rovers MM. Adenoidectomy for otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD007810.

van Heerbeek N, Ingels KJ, Snik AF, Zielhuis GA. Eustachian tube function in children after insertion of ventilation tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110:1141-6.

Vartiainen EI, Vartiainen J. Hearing results of surgery for acquired cholesteatoma. *Ear Nose Throat J*. 1995;74:160-2, 164.

Vercruysse JP, De Foer B, Somers T, Casselman JW, Offeciers E. Mastoid and epitympanic bony obliteration in pediatric cholesteatoma. *Otol Neurotol*. 2008;29:953-60.

Vrabec JT, Champion SW, Gomez JD, Johnson RF Jr, Chaljub G. 3D CT imaging method for measuring temporal bone aeration. *Acta Otolaryngol* 2002;122:831-5.

Williamson IG, Dunleavey J, Bain J, Robinson D. The natural history of otitis media with effusion--a three-year study of the incidence and prevalence of abnormal tympanograms in four South West Hampshire infant and first schools. *J Laryngol Otol.* 1994;108:930-4.

Yanagihara N, Komori M, Hinohira Y. Epitympanoplasty with mastoid obliteration technique: a long-term study of results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:687-91.

Yellon RF, Doyle WJ, Whiteside TL, et al. Cytokines, immunoglobulins, and bacterial pathogens in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:865–869.

Yung M, Tassone P, Moumoulidis I, Vivekanandan S. Surgical management of troublesome mastoid cavities. *J Laryngol Otol.* 2011;125:221-6.

Zielnik-Jurkiewicz B, Olszewska-Sosińska O, Rakowska M. Results of treatment with tympanostomy tubes in children with otitis media with effusion. *Otolaryngol Pol.* 2006;60:181-5.

7.2 Saját közlemények



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



Iktatószám: DEENKÉTK/87/2014.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. Publikációs Lista

Jelölt: Csákányi Zsuzsanna

Neptun kód: EXTT1N

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Csákányi, Z.**, Katona, G., Kónya, D., Mohos, F., Sziklai, I.: Middle ear gas pressure regulation: The relevance of mastoid obliteration.
Otol. Neurotol. [Epub ahead of print], 2014.
IF:2.014 (2012)
2. **Csákányi, Z.**, Czinner, A., Spangler, J., Rogers, T., Katona, G.: Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media (OM) in children.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 76 (7), 989-993, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.03.017>
IF:1.35
3. **Csákányi, Z.**, Katona, G., Josvai, E., Mohos, F., Sziklai, I.: Volume and surface of the mastoid cell system in otitis media with effusion in children.
Otol. Neurotol. 32 (1), 64-70, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181fcec84>
IF:1.904

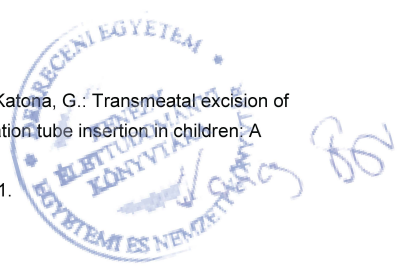


Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu



További Közlemények

4. **Csákányi, Z.**, Spangler, J., Katona, G.: Tobacco intervention teachable moments for pediatric otolaryngologists: Atopy and second hand smoke exposure among children.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 78 (3), 407-409, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.11.008>
IF:1.35 (2012)
5. Palkó, E., Pólkiska, S., **Csákányi, Z.**, Katona, G., Karosi, T., Helfferich, F., Penyige, A., Sziklai, I.:
The c-MYC Protooncogene Expression in Cholesteatoma.
BioMed Research International. 2014, 6 p., 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/639896>
6. Spangler, J., **Csákányi, Z.**, Rogers, T., Katona, G.: Parental Ease in Asking Others Not to Smoke and Respiratory Symptoms and Illness among Children.
IJERPH. 11 (2), 1747-1755, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110201747>
IF:1.998 (2012)
7. **Csákányi, Z.**, Rosdy, B., Kollár, K., Móser, J., Kovács, É., Katona, G.: Timely recanalization of lateral sinus thrombosis in children: Should we consider hypoplasia of contralateral sinuses in treatment planning?
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 270 (7), 1991-1998, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-012-2258-2>
IF:1.458
8. Katona, G., **Csákányi, Z.**, Gács, É., Szalai, Z., Ráth, G., Gerlinger, I.: Propranolol for infantile haemangioma: Striking effect in the first weeks.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 76 (12), 1746-1750, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.08.014>
IF:1.35
9. Ráth, G., Gerlinger, I., **Csákányi, Z.**, Sultész, M., Gaál, V., Katona, G.: Transmeatal excision of pars tensa retraction pockets with simultaneous ventilation tube insertion in children: A prospective study.
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 268 (11), 1549-1556, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-011-1521-2>
IF:1.287





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



10. Sultész, M., **Csákányi, Z.**, Majoros, T., Farkas, Z., Katona, G.: Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 73 (11), 1507-1512, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.04.027>
IF:1.148
11. Katona, G., **Csákányi, Z.**, Lőrincz, A., Gerlinger, I.: Bilateral submandibular duct relocation by high-frequency radiosurgery.
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 265 (9), 1103-1108, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-008-0604-1>
IF:0.843
12. Katona, G., **Csákányi, Z.**, Kovács, G.: Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma presenting as a malignant ear tumour in a five-month-old child.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. Extra. 3 (2), 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.pedex.2007.11.003>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14.702

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5.268

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.04.22



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu

8. Tárgyszavak

fülkürt működés

gáznyomás szabályozás

gyermek

középfül felszín/térfogat arány

középfül térfogat

mastoid obliteráció

mastoid sejtrendszer növekedési ütem

mastoid sejtrendszer pneumatizáció

szerozus otitis media

temporális csont három-dimenziós computer tomográfiás rekonstrukció

Key words

auditory tube function

middle ear gas pressure regulation

middle ear surface area/volume ratio

children

middle ear volume

mastoid obiteration

mastoid air cell system growth rate

mastoid pneumatization

otitis media with effusion

three-dimensional CT reconstruction of temporal bone

9. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni mestereimnek. Témavezetőmnek, Prof. Dr. Sziklai István egyetemi tanár úrnak, a Debreceni Fül-Orr-Gége-, és Fej-, Nyaksebészeti Klinika korábbi igazgatójának, aki nagy tapasztalatú kutatóként a kutatási munka megtervezésében, eredményeim rendszerezésében, azok megfelelő értelmezésében, tudományos közleményeim szerkesztésében nagy türelemmel segített, valamint Prof. Dr. Katona Gábor címzetes egyetemi tanár úrnak, a Heim Pál Gyermekkorház Fül-orr-gége-, és Bronchológiai Osztály vezetőjének, hogy a kutatás megkezdésére inspirált, a munkám során felmerülő kérdéseimben kiváló lényeglátásával megfelelő iránymutatást adott, és mindvégig segítségemre volt.

Szeretném továbbá megköszönni a Heim Pál Gyermekkorház korábbi és jelen vezetőinek, köztük elsősorban Dr. Czimmer Antal és Dr. Harmat György professzoroknak, Smrcz Ervinnek, Dr. Nagy Anikó igazgatónőnek és Dr. Kiss András orvosigazgató úrnak erkölcsi és anyagi téren nyújtott támogatásukat. Dr. Hirschberg Jenő professzor úrnak, osztályunk korábbi vezetőjének, hogy a kutatás elvégzésére buzdított.

Szeretném köszönetemet kifejezni Farkas Zsolt főorvos úrnak, aki már fiatal szakorvosként a tudományos kutatás felé terelte figyelmemet, és akinek szerteágazó kapcsolatai munkavégzésem során nagy segítséget jelentettek.

Szeretném hálás köszönetemet ezúton is kifejezni a Heim Pál Gyermekkorház Radiológiai Osztály dolgozóinak, elsősorban Dr. Harkányi Zoltán professzor úrnak, hogy a kutatáshoz szükséges optimális metodika megtervezésével és a megfelelő adatbázis rendelkezésemre bocsátásával segítségemre volt. Dr. Kovács Éva osztályvezető-helyettes asszonynak és Dr. Polovitzer Mária főorvos asszonynak, Dr. Balázs György és Dr. Karádi Zoltán főorvos uraknak, hogy felmerülő kérdéseimmel hozzájuk fordulhattam. Dr. Temesi Mihályné helyettes vezető asszisztensnőnek, Tösér Krisztina vezető asszisztensnőnek, továbbá Baloghné Kiss Marianna, Molnárné Vasas Judit, Tomor Ibolya, Anderkó Fruzsina, Barati Milán CT-operátoroknak, valamint Juhász Zsuzsanna adminisztrátornak az éveken át tartó segítőkész együttműködésért, a mérési beállítások és az adatkezelés során tapasztalt szakértelmükért.

Szeretném továbbá megköszönni Jósmai Eszternek, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar Egészségügyi mérnök szakos hallgatójának, hogy a vizsgálataim alapját képező középfül térfogat és felszín meghatározáshoz szükséges mérési eljárás kifejlesztésével kutatási munkámat megalapozta, Kónya Dénesnek, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Kar Irányítástechnika és Informatika szakos hallgatójának, hogy a középfül, mint kompartmentrendszer matematikai és számítógépes modelljét megalkotta. Mindkettőjüknek, hogy az orvosi kutatási téma irányában mutatott nyitottságukkal, gyors probléma megoldó gondolkodásukkal mindvégig rugalmasan rendelkezésemre álltak munkám során.

Szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Mohos Ferenc címzetes egyetemi tanár úrnak, hogy kutatási területem iránti nyitottságával és tapasztalt tanácsaival, továbbá statisztikai számításaival munkámat segítette.

Ezúton is köszönöm kórházi orvoskollégáimnak, az osztályon dolgozó asszisztensnőknek, nővéreknek és a műtő dolgozóinak támogatásukat, segítségüket és megértésüket a kutatási munka, valamint a betegellátás során.

Köszönöm továbbá Körmendiné Pók Zsófia könyvtárosnak az irodalomkutatás és adminisztráció során nyújtott kitartó segítségét.

Szeretném itt megköszönni Gillay István, Gaudi István statisztikusoknak a statisztikai analízisek terén nyújtott segítségüket.

Végül, de nem utolsósorban szeretném köszönetemet kifejezni családom tagjainak, segítőkészségükért és türelmükért. Fiamnak, az eredmények és a matematikai összefüggések átfogó értelmezésében, leányomnak a dolgozat grammatikai és formai ellenőrzésében nyújtott segítségéért, éveken át tartó kitartó támogatásukért és türelmükért.

10. Függelék

10.1 Matematikai modellezés során alkalmazott matematikai összefüggések és kalkulációk összefoglaló jegyzéke

[F1] Normál körülmények között a véráramlás sebessége a középfül nyálkahártyában alacsony. Állandó parciális gáznyomás értékeket feltételezve a vénás vérben (gyulladásmentes középfül) a nyálkahártyán keresztül zajló gázcserét elsősorban a diffúzió határozza meg [Sadé 1995, Fink 2003]. A diffúziós egyenlet szerint a gázcsere sebessége a vizsgált kompartmentek közötti nyomáskülönbséggel arányos.

$$(1) \quad \left(\frac{dn(t)}{dt}\right)_i = D_i * \left(P_{nyálkahártya}(t) - P_{középfül}(t)\right)_i$$

ahol $\frac{dn}{dt}$ = gázáramlás sebessége minden egyes i gáz esetében, D_i diffúziós állandó, $P_{nyálkahártya}$ parciális gáz nyomás minden egyes i gázra vonatkozóan a nyálkahártyában, $P_{középfül}$ parciális gáznyomás minden egyes i gázra vonatkozóan a középfülben.

[F2] A számítások állandó térfogaton történtek. A dobhártya elmozdulás a nyálkahártyán történő gázfelszívódás következtében kialakuló negatív dobüregi nyomás következménye. A nyomásváltozások a dobhártya elmozdulását követő térfogatváltozás által kompenzálódnak. Mértékének meghatározására az alábbi egyszerű kalkulációt végeztük. Feltételezve, hogy a dobhártya engedelmeskedik a Hook törvénynek, és igaz rá az

$$(2) \quad \vec{F} = -k * \vec{x}$$

egyenlet, amelyben $\vec{F} [N]$ a nyújtó erő, $k \frac{N}{m}$ a rugómerevség, $\vec{x} [m]$ pedig a megnyúlás nagysága. Felírhatjuk, hogy

$$(3) \quad \Delta P * A_{dobhártya} = -k * \Delta x$$

ahol $\Delta P = P_{atmoszféra} - P_{középfül}$ és $A_{dobhártya} = 0.6 \dots 0.7 \text{ cm}^2$.

A lehetséges maximális térfogatváltozás pedig:

$$(4) \quad \Delta V_{MAX} = A * \Delta x$$

M. Gaihede, D. Liao és H. Gregersen mérési becsléseket végeztek k értékére vonatkozóan [Felding 2003]. A fiatalabb korosztályú csoport átlaga $1.206 \frac{\text{kN}}{\text{m}}$, míg az idősebb csoport átlaga $0.828 \frac{\text{kN}}{\text{m}}$ volt.

Gyorsan feljutva kb. 1000 m tengerszint feletti magasságra, ott a külső légnyomás $\Delta P = 113.5 \text{ Hgmm}$ -rel lesz kisebb, mint a $P_{ME} = 760 \text{ Hgmm}$. Ezen értékeket a (4)-es egyenletbe behelyettesítve megkapjuk, hogy

$$\Delta P = -113.5 \text{ Hgmm} = 15132 \text{ Pa},$$

$$A_{dobhártya} = 0.7 \text{ cm}^2 = 0.7 * 10^{-4} \text{ m}^2,$$

$$k = 1.206 \frac{\text{kN}}{\text{m}} = 1.206 * 10^3 \frac{\text{N}}{\text{m}}$$

$$(5) \quad \Delta P * A_{dobhártya} = -k * \Delta x \rightarrow \Delta x = -\Delta P * A_{dobhártya} / k$$

$$(6) \quad \Delta x = \frac{\Delta P * A_{dobhártya}}{k} = \frac{15132 * 7 * 10^{-5}}{1206} = 0.9 \text{ mm}$$

$$(7) \quad \Delta x = \frac{15132 \text{ Pa} * 0.7 * 10^{-4} \text{ m}^2}{1.206 * 10^3 \frac{\text{N}}{\text{m}}} = 0.878 * 10^{-3} \text{ m} \sim 0.9 \text{ mm}$$

$$(8) \quad \Delta V_{MAX} = A_{dobhártya} * \Delta x = 0.7 \text{ cm}^2 * 0.09 \text{ cm} = 0.06 \text{ ml}.$$

Ez az 1 ml nagyságú dobüregnek az 6%-a. Ha ennyivel kisebb a külső légnyomás, akkor ezzel az 6%-kal csökken a belső nyomás is a dobhártya kidomborodása miatt. Ha nagyobb térfogatot veszünk alapul, akkor ez még kisebb hatást jelent a nyomásra nézve, ami észrevehetetlen.

A számítások során a nyomásváltozások nem lineáris dobhártya mozgást előidéző hatásától eltekintettünk. A számolt értékek nagyságrendileg mindenképpen helyesek, ezért a dobhártya funkciója nem került beépítésre a szimulációkba.

[F3]

Szimbólum	SI egység	Definíció
A	cm^2	Felület
α_i	$mol/ml \cdot Hgmm$	Oldódási koeficiens szövetben
β_i	$mol/ml \cdot Hgmm$	Oldódási koeficiens vérben
G_i	cm^2/s	Diffúziós koeficiens szövetben
dn/dt	mol/s	Gáz áramlási sebesség
i	-	Gázfajta (O_2 , N_2 , CO_2 , H_2O)
$P_{nyálkahártya\ i}$	$Hgmm$	i gáz parciális nyomása a nyálkahártyában
$P_{középfül\ i}$	$Hgmm$	i gáz parciális nyomása a középfülben
τ	Cm	Szövet vastagság
f_i		Mól arány
P_T	$Hgmm$	Középfül össznyomás

[F4] A diffúziós konstans az alábbi egyenletből adódik,

$$(9) \quad D_i = G_i \alpha_i \frac{A}{\tau}$$

ahol G_i = i gáz diffúziós együtthatója a szövetben, α_i = a felszín/térfogat arány esztimátor, A = felszín és τ = szövet vastagság. A diffúziós állandók aránya:

$$1D_{CO_2} \sim 20D_{O_2} \sim 35D_{N_2}.$$

Specifikus értékek a $V_{ME} = 1ml$ esetében:

$$(10) \quad D_{CO_2} = 2.55 \cdot 10^{-10} \frac{\text{mol}}{\text{sec} \cdot \text{Hgmm}}$$

$$(11) \quad D_{O_2} = 1.25 \cdot 10^{-11} \frac{\text{mol}}{\text{sec} \cdot \text{Hgmm}}$$

$$(12) \quad D_{N_2} = 7.20 \cdot 10^{-12} \frac{\text{mol}}{\text{sec} \cdot \text{Hgmm}}$$

A vízgőzről nem állnak rendelkezésre hitelt érdemlő adatok semmilyen formában.

A $V_{ME}=1 \text{ ml}$ esetében a diffúziós állandók ismertek [Fink 2003]. Az eltérő térfogatú középfülek esetében a diffúziós állandókat az alábbi számítás alapján határoztuk meg:

$$(13) \quad V' = k \cdot V \rightarrow A' = k^\alpha \cdot A \rightarrow D_i' = k^\alpha \cdot D_i$$

ahol gömbökre és hasonló kocka alakú testekre $\alpha = 2/3$, $V = 1 \text{ ml}$, $A =$ felszín 1 ml térfogat esetén, $D_i =$ az i gáz diffúziós állandója 1 ml térfogat esetén, $k =$ konstans szorzótényező. A fenti egyenletből adódik, hogy a felszín/térfogat arány bármely mértani forma esetében a térfogat növekedésével csökken. Az összefüggést a következőképpen írhatjuk fel:

$$(14) \quad A'/V' = k^{(\alpha-1)} \cdot A/V$$

ahol a $k =$ konstans a geometriai forma függvénye. Gömb esetén $k=4.836$. Ez az érték minden eltérő forma esetén nagyobb, hiszen az A/V arány a gömb esetében a legkisebb.

Állandó nyálkahártya parciális nyomások mellett felírható a következő, ún. Noyes-Whitney egyenletet – minden i gázra, ahol $\frac{dn}{dt}$ a gázáramlás sebessége:

$$(15) \quad \left(\frac{dn}{dt}\right)_i = D_i \left(P_{\text{nyálkahártya}} - p_{\text{középfül}}(t) \right)_i$$

A kezdeti össz-anyagmennyiség:

$$(16) \quad n_T(0) = n_{O_2}(0) + n_{N_2}(0) + n_{CO_2}(0)$$

A mólarány definíciószerűen:

$$(17) \quad f_i(t) = \frac{n_i(t)}{n_T(t)}$$

További állandó a Pa és a $Hgmm$ mértékegységek közötti átalakításhoz:

$$C_{ph} = \frac{760 \text{ Hgmm}}{101325 \text{ Pa}}.$$

[F5] Az Általános Gáztörvény figyelembevételével a teljes középfülnyomás változása:

$$(18) \quad p_{középfül_T}(t) = \frac{RT}{V_{középfül}} n_T(t)$$

ahol $R = 8.134 \frac{J}{mol \cdot K}$ az általános gázállandó; $T = 310 \text{ K}$ (37°C) az abszolút hőmérséklet; $V_{középfül}$ a középfül térfogata; $n(t)$ az anyagmennyiség, $p(t)$ pedig a nyomás időfüggése.

Továbbá (elhagyva az $középfül$ alsó indexet, hiszen mindvégig arról van szó) felírhatjuk, hogy

$$(19) \quad p_i(t) = f_i(t) * p_T(t)$$

így az (1)-es egyenletből adódik, hogy:

$$(20) \quad \left(\frac{dn}{dt}\right)_i = D_i(P_{nyálkahártya_i} - f_i(t) p_T(t))$$

$$(21) \quad \left(\frac{dn}{dt}\right)_i = D_i \left(P_{nyálkahártya_i} - \frac{n_i(t)}{n_T(t)} \frac{RT}{V_{középfül}} n_T(t) \right)$$

$$(22) \quad \left(\frac{dn}{dt}\right)_i = D_i \left(P_{nyálkahártya_i} - \frac{RT}{V_{középfül}} n_i(t) \right)$$

Következésképpen azonos mértékegységeket használva, kis alakításokkal egy egyszerű differenciálegyenlethez jutunk, amely könnyűszerrel megoldható a Simulink[®] segítségével minden egyes i gázra (a vízgőz mindvégig állandó):

$$(23) \quad \left(\frac{dn}{dt}\right) + Kn = U$$

$$(24) \quad K = DC_{CV}$$

$$(25) \quad U = DP_{nyálkahártya}$$

$$(26) \quad C_{CV} = C_{ph} \frac{RT}{V_{középfül}}$$

ahol C_{CV} = állandó.

[F6] Feltételezve, hogy csak a térfogat egyharmadában zajlik diffúzió, a felszín és a diffúziós állandó, amely a felszín kiterjedésével egyenesen arányos, a következőképpen alakul:

$$(27) \quad V' = \frac{1}{3} V,$$

valamint,

$$(28) \quad A' = \left(\frac{1}{3}\right)^{2/3} A,$$

és,

$$(29) \quad D' = \left(\frac{1}{3}\right)^{2/3} D$$

Igy,

$$0,2ml = \frac{1}{3} 0,6ml, \quad A^{0,2ml} = \left(\frac{1}{3}\right)^{2/3} A^{0,6ml}, \quad D^{0,2ml} = \left(\frac{1}{3}\right)^{2/3} D^{0,6ml}$$

A vizsgálat értékelésénél a következő korlátozásokat szükséges figyelembe venni:

A gázösszetétel dinamikus változásait rendkívül nehéz kísérletesen a középfül különböző részeiben egyidejűleg mérni. Az itt bemutatott matematikai modell a gázdiffúzió alapul, lobmentes középfület vesz figyelembe és állandó parciális gáznyomásokat feltételez a vénás vérben. Valamennyi gáz esetében diffúzió alapuló gázcserevel számol. Uganakkor, kísérletek eredményei utalnak arra, hogy a gáztranszport az N_2 esetében perfúzió alapul. Ebben az esetben a matematikai egyenlet ugyanaz, kizárólag a diffúziós állandó változik és bármely i gáz esetében a következők szerint kalkulálható: $D_i = \frac{dV}{dt} \beta_i$, ahol $\frac{dV}{dt}$ a véráramlás sebessége ($\frac{liter}{sec}$) és β_i az i gáz oldódási koefficiense a vérben. A diffúzió és a perfúzió együttes figyelembe vétele esetén egy átfogó diffúziós állandót szükséges létrehozni. A dobhártyán és a kerek ablakon keresztül történő diffúziót nem vettük figyelembe a matematikai

modellezés során, mert az előzetes kalkulációk alapján szerepük elhanyagolható [Doyle 1998, 2007]. Hasonlóképpen eltekintettünk a dobhártya lineáris mozgásainak hatásától, mert a számítások szerint nincs lényeges befolyása a középfülnyomás változásaira [F2]. Végül, a középfül nyomásváltozásai a modell szerint bizonyos pontokon túllépik a légkörihez viszonyított kritikus, -25 Hgmm ($-333,3 \text{ daPa}$) negatív nyomást, amelynél gyulladásos folyamatok indulnak el a középfülben. A modell kísérleteink elsősorban a patológiás folyamatok elindulásához vezető tendenciák érzékeltetésére irányultak.