

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

A KÖZÉPFÜL GÁZNYOMÁS EGYENSÚLYÁNAK SZABÁLYOZÁSA

Dr. Csákányi Zsuzsanna

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



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2014

A KÖZÉPFÜL GÁZNYOMÁS EGYENSÚLYÁNAK SZABÁLYOZÁSA

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Csákányi Zsuzsanna

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

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

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Sipka Sándor, az MTA doktora
Dr. Csanády Miklós, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2014. május 16. 11 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Könyvtára

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Pytel József, PhD
Dr. Borkó Rezső, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Sipka Sándor, az MTA doktora
Prof. Dr. Pytel József, PhD
Dr. Borkó Rezső, PhD
Dr. Csanády Miklós, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2014. május 16. 13 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme

1. Bevezetés

A gáznyomás egyensúlya biztosítja a középfül légköri levegőhöz hasonló gáznyomását, amely alapvető a középfül élettani működésének fenntartásában. A gáznyomás egyensúlyának eltolódása a középfülgulladás akut és krónikus formáinak kialakulásához vezet. 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 közel ezerszer ismétlődik.

A savós-nyákos középfülgulladás, szeromukózus otitis media (SOM), a szerzett vezetékes típusú nagyothallás leggyakoribb oka gyermekkorban. Jelentőségét magas prevalenciája, a tünetekben és a klinikai lefolyásban megmutatkozó nagyfokú variabilitás, a pszichoszociális fejlődésre és később a társadalmi beilleszkedésre gyakorolt potenciális negatív hatása magyarázza. Hazai előfordulási gyakoriságáról nincsenek pontos adatok. Az USA-ban évente mintegy 2,2 millió SOM diagnózist állítanak fel. A betegség közvetlen és közvetett egészségügyi költség kihatása, éves szinten ott, 4 milliárd dollárra becsülhető [Shekelle 2003]. Mindez jól mutatja a SOM egészségügyi és társadalmi jelentőségét.

A gyermekek mintegy 90%-ánál észlelhető bizonyos ideig SOM az iskolás kort megelőzően [Tos 1984], leggyakrabban 6 hónap és 4 éves kor között, amely a beszédfejlődés meghatározó időszaka. A középfül váladékgyüleme, amely jellemzően savós vagy nyákos, többnyire 3 hónapon belül spontán szűnik, ám a kisgyermekek ~30-40%-ánál visszatérő és 5-10%-ánál több mint 1 éven át vagy tovább is fennáll. Hat éves kor után a prevalencia csökken.

A SOM létrejöttéhez a fülkürtműködés zavara vezet. A betegség patofiziológiája azonban sok szempontból tisztázatlan. Klinikai lezajlásában a spontán javulás, a gyakori visszaesés és az elhúzódó fennállás egyaránt jellemző lehet. A perzisztáló SOM esetek 5-30%-ában körülírt dobhártya eltérés, ún. retrakciós hámzsák, középfül atelektázia, hallócsontláncolati károsodás, dobhártya perforáció, tympanosclerosis, otorrhea és

cholesteatoma alakul ki. A terápia a hallás normalizálását és a maradandó középfül károsodás megelőzését célozza. A nemzetközi irányelvek elsősorban az adenotomia és paracentézis vagy az adenotomia és ventilációs tubus együttes alkalmazását ajánlják a perzisztáló esetek gyógykezelésében. E módszerek hatékonysága azonban csak rövid távon bizonyított. Ez magyarázza a SOM terápiás megközelítésében országonként és intézményenként tapasztalható nagymértékű individualitást. A perzisztáló SOM esetek prevenciója, valamint eredményes hosszútávú klinikai menedzselése megoldatlan gyermekfülészeti kérdés.

2. Előzmények

A középfül egy légtartalmú, összetett üregrendszer, amelynek a fülkürt, a dobüreg és az egyénenként változó kiterjedésű mastoid sejtrendszer (MSR) szerves részét képezi. A 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 mérési módszerek terjedtek el. A planimetriás eljárás során az os temporale régiójának laterális röntgenfelvételén, a szabálytalan kontúrú mastoid sejtrendszer kerületének ún. planiméterrel történő kijelölését követően, a MSR területét a mérőeszköz automatikusan kalkulálja. A négyzetcentiméterben meghatározott MSR kiterjedés az összehasonlító vizsgálatok során nem mutatott erős összefüggést ($r=0,57-0,74$) a közvetlenül mért MSR térfogattal. 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 középfül egészséges és patológiás működésének pontosabb tanulmányozása tényleges középfül térfogat és felszín adatokat igényel, amelynek meghatározása computer tomográfiás (CT) vizsgálatok alapján lehetséges. Több szerző [Todd 1987, Ito 1997, Park 2000, Luntz 2001, Vrabec 2002, Koc 2003, Lee 2005] is foglalkozott a felnőtt MSR térfogatának három-dimenziós (3D) CT rekonstrukciós elemzésével. Előttünk *Todd* [1987], *Koc* [2003] és *Lee*

[2005] közölt szórványos 3D CT rekonstrukciós gyermek középfül térfogat értékeket felnőttekkel vegyes normál populáción. Patológiás gyermek középfül geometriára vonatkozó 3D CT rekonstrukciós adat azonban nem volt fellelhető korábban a szakirodalomban.

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 és hisztológiai szerkezete alapján azt feltételezik, hogy a középfül légtartalmú üregrendszere és az azt bélelő nyálkahártya véreire között gázcsere zajlik. A nyálkahártya felszín nagysága a középfülben zajló gázcsere egyik meghatározó tényezője. A normál felnőtt középfül nyálkahártya felszínének kiterjedéséről elsőként *Park* közölt adatokat 3D CT vizsgálat alapján. Megállapította, hogy a jól pneumatizált MSR kiterjedt, a térfogattal arányos nyálkahártya felszínnel rendelkezik. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a középfül postero-superior része (epitympanum, aditus ad antrum, antrum mastoideum és a MSR) a gázcsere elsődleges helye, az antero-inferior rész (meso-, hypotympanum és a fülkürt) pedig elsősorban a clearance funkcióért felelős.

A gáznyomás egyensúlya biztosítja a középfül légkörihez közeli nyomását és lobmentességét, amely a jó hallás feltétele. 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 középfül gáznyomás szabályozásának in vivo tanulmányozása nehéz, mert egy zárt rendszer, amely megnehezíti a középfül működéssel 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 középfülgulladás kialakulásához vezető kórfolyamatok. A matematikai leírások megbízhatóságának ellenőrzése azonban kulcsfontosságú a modellezés során. A középfülműködés leírására irányuló első korszerű matematikai modellek megalkotása *Doyle* és munkatársai [1999, 2000] nevéhez fűződik. A levegő tartalmú középfül és a

környező nyálkahártya vérerei között zajló gázcsere modell továbbfejlesztésében *Fink és Ar* [2003] szerepe kiemelendő. Matematikai modellezésük eredményei jó egyezést mutattak az in vivo kísérletes adatokkal, ezért matematikai leírásaik, és az általuk kalkulált diffúziós állandók megfelelő kiindulási alapot képeznek a további kutatás számára.

Zárt fülkürt mellett a középfület kitöltő levegő és a környező véregek parciális gáznyomás különbségei (elsősorban N_2 , O_2 , CO_2) gázcserét eredményeznek a MSR és az epitympanum nyálkahártya bélésén át, amelynek következtében a középfül nyomása csökken. Az Általános Gáztörvény szerint a gázáramlás sebessége a passzív gázcsere során a felszín kiterjedésével egyenesen arányos. A gázcseréből adódó nyomáscsökkenés sebessége a középfülben a felszín/térfogat függvénye. A nyomás kiegyenlítődsét és a gáznyomás egyensúly fenntartását a középfülben a periodikus fülkürtnyitás biztosítja. A dobhártya, mint aktív nyomás-puffer vesz részt a steady-state állapot fenntartásában. Rugalmasságánál fogva szerepe a hirtelen, kis nyomásváltozások kiegyenlítése. *Doyle* matematikai leírásai egyrészt arra utalnak, hogy létezik egy funkcionálisan szükséges minimális mastoid térfogat a nyomás-puffer szerep érvényesítéséhez, másrészt, 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 klinikai adatokkal ezideig nem sikerült alátámasztania. A szakirodalomban nincs tudomásunk olyan matematikai modell leírásról, amely a középfülben zajló gázcserét a normál és kóros fülkürtműködéssel együtt veszi figyelembe.

A krónikus SOM esetek egy részében körülírt dobhártya atrófia, atelektázia és cholesteatoma képződés lép fel, amelyet vezetésszerű típusú, közepes fokúig terjedő halláscsökkenés is kísérhet. Az atelektáziás és cholesteatomás középfülekben az ép működés és a hallás helyreállítása, a hosszútávú műtéti eredményesség biztosítása változatlanul a fülsebészet megoldatlan feladata. Cholesteatoma esetén ígéretesnek mutatkozik az utóbbi időben bevezetett mastoid obliterációs technika alkalmazása a középfül gáznyomás egyensúly hosszútávú normalizálására. 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 $\sim 0,6$ ml légtartalmú középfület eredményez. A technika hosszútávú eredményességét egyrészt az ilyen feltárásból elvégezhető megfelelő cholesteatoma szanáció, másrészt a középfül gáznyomás egyensúlyának stabilizálása szolgálja. A gáznyomás egyensúly normalizálódásának élettani háttere azonban nem ismert.

3. Célkitűzések

Jelen kutatás az egészséges 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 savós középfülgulladás kialakulásában, perzisztálásában, a következményes dobhártya atrófia, középfül atelektázia és cholesteatoma kialakulásában. Elemeztük a perzisztáló 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 műtéttechnikai 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 egészséges és kóros fülkürtműködés esetén?
3. Hogyan alakul a középfül gáznyomás egyensúlya mastoid obliterációt követően?
4. Hogyan változik a középfül pneumatizációja (térfogat, felszín, felszín/térfogat arány) a perzisztáló SOM esetekben 5 év után?

4. Betegek és vizsgálati módszerek

4.1 A középfül pneumatizációjának összehasonlító vizsgálata a 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 középfülgulladás, általánosságban kevesebb, mint 3 akut gennyes középfülgulladás az előzményben) mellett negatív otoszkópos lelet, A vagy C1 típusú (3 középfül) tympanogram 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 (CSOM) 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 két vizsgálati csoport koreloszlása nem tért el jelentősen egymástól ($p=0,0982$). A betegcsoportban a nemi megoszlás a fiúk nagyobb arányát (61%) mutatta.

A CT vizsgálatok Light-Speed Ultra CT; General Electrics, Waukesha, WI, USA készülékekkel 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 egyéni fejlesztésű szoftver [Jósvai 2008] segítségével végeztük. 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. Ez az 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 csontos középfül felszínének, térfogatának és felszín/térfogat arányának összehasonlítására. A középfül határainak szeletenkénti kijelölését követően a 3D rekonstrukciót és felszín, térfogat meghatározást a szoftver automatikusan végezte.

A 40 egészséges és az 56 beteg gyermeknél meghatároztuk a középfül térfogat és felszín értékek csoportátlagát és korcsoportátlagait. A két vizsgálati populációban összehasonlítottuk a középfül pneumatizáció korcsoportok szerinti alakulását és vizsgáltuk a jobb és bal oldali középfül felszín-, és térfogat értékeinek korrelációját. A statisztikai analízis SPSS szoftver segítségével történt (SPSS, Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Az egészséges és a CSOM csoport térfogat és felszín átlagának összehasonlítását Mann-Whitney próba alkalmazásával végeztük. Statisztikailag szignifikáns különbségnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

4.2 A középfül gáznyomás egyensúlyának vizsgálata ép és kóros körülmények között matematikai modell alkalmazásával

A modellezés során *Fink* [2003] matematikai számításaiból indultunk ki, aki lobmentes középfület és állandó vénás parciális gáznyomásokat feltételezve a diffúzió alapuló gázcsere alakulását vizsgálta a középfülben zárt fülkürt mellett. A középfül nyomásváltozásainak leírásánál az Általános Gáztörvényt vette alapul. Továbbfejlesztve ezt a modellt [Kónya 2008] ép és kóros fülkürtműködés mellett tanulmányoztuk a középfülben zajló nyomásváltozásokat eltérő középfül térfogatok figyelembevételével. A

szimuláció a MatLab® Simulink program felhasználásával történt. A modellezés során kiindulási alapértékeknek a humán középfül és nasopharynx kísérletesen, más szerzők által meghatározott parciális gáznyomás értékeit, valamint a saját 3D CT rekonstrukciós elemzéseink során mért ép és patológiás középfül térfogat értékeket vettük figyelembe. Az alábbi beállításokat alkalmaztuk: 90 másodpercenkénti fülkürtnyitás ép fülkürt működés esetén; 30 és 120 percenkénti fülkürtnyitás az átmeneti és elhúzódó fülkürt diszfunkció modellezésére; 0,1 másodperc fülkürt nyitvatartási idő, mint a középfül és nasopharynx közötti nyomáskiegyenlítéshez minimálisan szükséges időintervallum. A dobüreget és mastoid üreget egy egységnek tekintettük a két rész közötti gyors nyomáskiegyenlítődést figyelembe véve. A különböző középfül térfogatokra vonatkoztatott gázdifúziós együtthatók kalkulációjánál az 1 ml térfogatú középfül ($V_{ME}=1\text{ ml}$) ismert gázdifúziós állandóiból indultunk ki [Fink és Ar 2003]. A felszín/térfogat arányt a középfül térfogat nem-lineáris függvényének tekintettük. A modell megbízhatóságát egyrészt a hosszabb programfuttatás eredménye igazolta, mely során a gáznyomásértékek a steady-state állapotban kísérletesen meghatározott humán parciális középfül gáznyomás értékek körül stabilizálódtak; másrészt a normál és patológiás csontos középfülstruktúra meghatározására irányuló 3D CT rekonstrukciós mérési eredményeink támasztották alá, amelyek klinikai szempontból konzisztensnek bizonyultak a modell becslésekkel. A mastoid obliteráció modellezésénél a MSR területét obliteráltnak tekintettük. A számítások során $V_{ME} = 0,6\text{ ml}$, a dobüreg térfogatával ekvivalens középfület vettünk figyelembe. Gázdifúziós felületként kizárólag a postero-superior dobüregi szakaszt (epitympanum) borító nyálkahártya felszínnel kalkuláltunk, amely egy 0,2 ml térfogatú üreg nyálkahártya felszínének megfelelő.

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

Vizsgálataink során a CSOM betegeken belül az otoszkópos kép alapján két csoportot különítettünk el. A vizsgált csoportok összetétele a következő volt. Az egészséges csoportot a 4.1 pontban leírt 40 egészséges gyermek (74 középfül) képezte (I. Csoport). A 4.1 pontban részletesen jellemzett 56 CSOM

esetből 49 (17 leány, 32 fiú; átlag kor \pm SD: 7,1 \pm 3,1 év) CSOM megbetegedésben szenvedő 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, továbbá legalább egy ventilációs tubus behelyezés az előzményben. Kizáró kritériumnak tekintettük a körülírt dobhártya atrófia, atelektázia előfordulását. A III. Csoportot alkotó 24 gyermek (7 leány, 17 fiú; átlag kor \pm SD: 10,3 \pm 3,8 év) közül (39 középfül) 17 beteg, CSOM miatt előzőleg más intézetben kezelt gyermek volt, akik mindenben megfeleltek a II. Csoport kritériumainak, és dobhártyaképük körülírt atrófiát vagy kezdődő cholesteatomát mutatott (*Sadé* klasszifikáció szerinti II-IV besorolás). További 7 CSOM esetet a 4.1 pontban leírt CSOM csoportból soroltunk ide, *Sadé* II-IV otoszkópos képük alapján. A 17 új gyermeknél intézetünkben a 4.1 pontban részletezett beállítások mellett koponya CT vizsgálat történt a mastoidban zajló gyulladásos folyamat megítélésére, majd 3D CT rekonstrukciós elemzést végeztünk a csontos középfülstruktúra felszínének és térfogatának számszerűsítésére. Vizsgáltuk a felszín/térfogat értékek alakulását a három csoportban a középfül 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.

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

A Heim Pál Gyermekkorház CT adatbázisának elemzése 10 CSOM megbetegedésben szenvedő 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 eltelté után. Négy gyermek a 4.3 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 év elteltét követően mért középfül pneumatizációra vonatkozó 3D CT rekonstrukciós 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.

5. Eredmények

5.1 A középfül pneumatizációjának alakulása 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: $\pm 5,3$ ml), a CSOM csoport átlagos 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 betegcsoporté *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 CSOM esetek 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 CSOM csoport korcsoport azonos átlagos középfül térfogat, valamint felszín értékei szignifikánsan eltértek egymástól. 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 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.

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 az egészséges 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 CSOM csoport középfül térfogat és felszín értékei alacsonyabbak és a középfül fejlődési üteme kifejezetten lassú. Az egészséges és a CSOM csoport a $V_{ME} \sim 5 \text{ ml}$ középfül térfogat mentén jól elkülönül egymástól. A középfül térfogat és felszín értékek átlaga szignifikánsan eltér a struktúrális dobhártya lézió nélküli és a körülírt dobhártya atrófiát mutató CSOM esetekben ($p < 0,0005$ /térfogat és $p < 0,0028$ /felszín). A 2-4 év közötti struktúrális dobhártya léziót mutató CSOM csoport átlagos középfül térfogata $2,12 \text{ ml}$, átlagos középfül felszíne $33,61 \text{ cm}^2$. A megfelelő átlagértékek a 14-18 éveseknél $1,91 \text{ ml}$ illetve $35,20 \text{ cm}^2$. Eredményeink azt mutatják, hogy azokban a középfülekben, ahol a dobhártya struktúrális lézió kialakult a középfül térfogata 2 ml körüli vagy attól kisebb.

5.2 A középfül gáznyomásának 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 beállítás mellett mért térfogat értékek az 5.1 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 légtartalomra vonatkozó értékek)

5.2.1 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. A $V_{ME} = 1 \text{ ml}$ térfogatú középfülekben azonos nyomásértékek gyorsabban alakulnak ki, mint a $V_{ME} = 3-10 \text{ ml}$ esetén. A kritikus $-333,3 \text{ daPa}$ (-25 Hgmm) légkörihez viszonyított negatív középfül nyomásérték időbeli kialakulásában, mely nyomásértéknél a kapillárisok permeabilitása megnő és folyadék kiáramlása indul meg a

középfül üregébe, a legnagyobb különbség a $V_{ME} = 1 \text{ ml}$ és $V_{ME} = 3 \text{ ml}$ térfogatú középfülek között észlelhető.

5.2.2 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. A modell szerint a dinamikus gáznyomás egyensúly 16 daPa ($1,2 \text{ Hgmm}$) ingadozással stabilizálódik a $V_{ME}=1 \text{ ml}$ térfogatú középfülben. A becsült nyomásingadozás $6,66 \text{ daPa}$ ($0,5 \text{ Hgmm}$) a $V_{ME}=3 \text{ ml}$ és $5,3 \text{ daPa}$ ($0,4 \text{ Hgmm}$) a $V_{ME}=10 \text{ ml}$ térfogatú középfülekben.

5.2.3 Nyomásváltozások a középfülben fülkürtműködési zavar esetén

Az átmeneti és elhúzódo fülkürt diszfunkció szimulációjánál két fülkürt nyitás 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 a $V_{ME}=1 \text{ ml}$ térfogatú középfülben. A matematikai modell szerint a nyomásingadozások az eltérő térfogatú középfülekben a következőképpen alakultak: $173,3 \text{ daPa}$ (13 Hgmm)/ $V_{ME}=1 \text{ ml}$, $119,9 \text{ daPa}$ (9 Hgmm)/ $V_{ME}=3 \text{ ml}$ és $93,3 \text{ daPa}$ (7 Hgmm)/ $V_{ME}=10 \text{ ml}$, 30 percenkénti fülkürtnyitás mellett; $466,6 \text{ daPa}$ (35 Hgmm), $373,3 \text{ daPa}$ (28 Hgmm), és $266,6 \text{ daPa}$ (20 Hgmm), 120 percenkénti fülkürtnyitás mellett.

5.2.4 Nyomásváltozások a középfülben mastoid obliterációt követően

A $V_{ME}=0,6 \text{ ml}$ térfogatú középfülben a $\sim 0,2 \text{ ml}$ térfogatú epitympanum nyálkahártya felszínét tekintettük gázcsere felszínként ebben a szituációban. Így a dinamikus gáznyomás egyensúly $5,3 \text{ daPa}$ ($0,4 \text{ Hgmm}$) nyomás ingadozásokkal stabilizálódik a $V_{ME}=0,6 \text{ ml}$, dobüreggel ekvivalens térfogatú középfülben, ép fülkürtműködés esetén. Átmeneti és elhúzódo fülkürtműködési zavar ebben a szituációban a $V_{ME}>3\text{ml}$ térfogatú középfülekéhez hasonló nyomásnövekedést okoz $66,6 \text{ daPa}$ (5 Hgmm) és $266,6 \text{ daPa}$ (20 Hgmm) nyomásingadozásokkal. Az epitympanum obliterációjával a nyomásingadozások tovább csökkenthetőek.

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

A 2-18 év közötti CSOM esetek (II. Csoport) átlagos felszín/térfogat értéke szignifikánsan magasabb volt ($14,62/cm$), mint az azonos korcsoportú egészséges (I. Csoport) gyermekeké ($8,79/cm$; $p=0,0000$). A körülírt dobhártya atrófiát mutató középfülek (III. Csoport) átlagos felszín/térfogat értéke mutatkozott a legmagasabbnak ($14,90/cm$). A II-III. Csoport átlagértékei közötti különbség nem volt szignifikáns ($p=0,783$). A felszín/térfogat értékek a középfül térfogat növekedésével párhuzamosan csökkennek. Az összefüggés egy nem-lineáris negatív függvényt követ ($y = 17,577x^{-0,283}$). Az átlagos felszín/térfogat arány mind az egészséges, mind a CSOM (II. Csoport) csoport eltérő korcsoportjaiban közel állandó. Az értékek CSOM esetén szignifikánsan nagyobbak, mint egészségesekben ($p<0,0005$).

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

A CSOM miatt egy vagy több ventilációs tubus behelyezésen átesett gyermekeknél tizenegy esetben a középfül térfogata növekedett, egy esetben nem változott. A növekedés az egészséges középfülekhez viszonyítva lényegesen lassúbb ütemű volt. A középfül térfogata kizárólag egy középfül esetében érte el az egészséges 2-4 éves korcsoportra jellemző átlagos $V_{ME}=5,39 ml$ ($3,23 ml$) értéket. Itt a dobhártyakép az 5 éves követés végén normalizálódott. Az 5 éves követési idő végén 8 középfül térfogata csökkent. 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 a korreláció $r=0,4789$, $p=0,0327$ volt. A középfül (MSR) növekedését az alábbi 3 tényező együttesen 84,2%-os biztonsággal jelezte: *6 év alatti életkor* az első ventilációs tubus behelyezésekor, $V_{ME}>3,38 ml$ ($>2 ml$) középfül térfogat és *Sadé I-II* otoszkópos kép. A kiindulási $V_{ME}<2 ml$ ($<1,2 ml$) 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.

6. Megbeszélés

6.1 A középfül pneumatizációjának alakulása 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 CSOM megbetegedésben szenvedő gyermekek középfül térfogat és felszín értékeinek meghatározására irányul. Eredményeink azt mutatják, hogy CSOM esetén az átlagos középfül térfogat és felszín értékek szignifikánsan kisebbek, mint az egészséges középfülekben. A CSOM csoport 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 értéke átlagosan $V_{ME}=10,0 \text{ ml}$ ($6,0 \text{ ml}$). Átmeneti lelassulás után a középfül pneumatizáció a pubertás körül felgyorsul és a 14-18 év közötti korcsoportban egyénenként változó, átlagosan $V_{ME}=14,94 \text{ ml}$ ($9,0 \text{ ml}$) kiterjedést ér el.

Rubensohn 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. 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.

Az antrum születéskor jól fejlett. A pneumatizált csontsejtek többsége eleinte a squama temporalisban található. Ezt követően a mastoid sejtek képződése folyamatos és egyénenként változó kiterjedést mutat.

Diamant vetette fel, hogy a mastoid sejtrendszer fejlődése genetikusan meghatározott folyamat. Elsőként *Flisberg* és *Zsigmond, Palva* és *Palva*, majd *Tos* és *Bluestone* közöltek adatokat arra vonatkozóan, hogy a normál középfül fejlődését számos környezeti faktor (toxin, amnion sejtek, exogén anyag) hátráltathatja. Adataink mutatják, hogy a 14-18 éves CSOM 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. CSOM esetén a középfül pneumatizációs folyamata gátolt. *Palva* és *Palva* hisztológiai vizsgálatokkal igazolta, hogy a középfülgulladás kisgyermekkorban a mastoid sejtek szklerózisát okozza és megakadályozza a cellularizáció további növekedését abban az esetben is, ha a fülkürt működése közben rendeződött. A jól pneumatizált mastoidban kialakuló gyulladásos folyamat granulációs szövet képződéséhez, majd a csontstruktúra átépüléséhez, kompakt csontállomány kialakulásához vezethet. Ebből adódóan a recidiváló, perzisztáló középfülgulladások kis mastoid cellularizációt eredményezhetnek. *Rüedi* vizsgálatai szerint a középfülgulladást követő perzisztáló negatív középfülnyomás és a középfül váladékgyülem jelenléte blokkolja a mastoid pneumatizáció folyamatát. *Aoki* CSOM betegségben szenvedő gyermekek követéses vizsgálata során kimutatta, hogy a középfül lamina propriájának hisztopatológiai elváltozásai megzavarják a középfül gázcsere funkcióját. A mastoid gyenge pneumatizáltsága szorosan összefügg az előzményben szereplő középfülgulladások súlyosságával. Igazolta, hogy a ventilációs tubus viselését követő 2 hónapon belül a nyálkahártya duzzanat a középfülben megszűnt. Súlyos nyálkahártya lézió esetén, azonban 1,5-2 év is szükséges a MSR repneumatizációjához és növekedéséhez, amely a hisztopatológiai eltérések és a gázcsere normalizálódását követi. Hasonló megállapításra jutott *Valtonen*, aki 2D planimetriás követéses vizsgálatai során igazolta a korai életkorban behelyezett ventilációs tubus középfül fejlődést elősegítő hatását. CSOM eseteink többségében a középfület csaknem teljes egészében lágyrész denzitású anyag (nyák vagy granuláció) töltötte ki. Méréseink szerint a középfül térfogata és felszíne a 2-18 év közötti CSOM 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.

6.2 A egészséges és patológiás középfül gáznyomás szabályozásának matematikai modellezése

6.2.1 Nyomásváltások a középfülben ép és kóros fülkürtműködés esetén

Elsőként vizsgáltuk a középfül nyomásváltásainak alakulását különböző középfül térfogatok esetén, ép 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. Általánosan elfogadott, hogy a rossz fülkürtműködés, a középfül gáznyomás egyensúlyának felbomlása, a gyenge MSR pneumatizáció, valamint a középfül patológiás folyamatainak (CSOM, struktúrális dobhártya lézió, középfül atelektázia, hallócsontláncolati megszakadás, cholesteatoma) kialakulása között összefüggés van. A középfül egy viszonylag merev gáz tasak. Egy gáztartalmú üreg a szervezetben addig létezik, amíg a gáz utánpótlása biztosított. Normál működés esetén a középfül a nyelés során periodikusan megnyíló fülkürtön át töltkezik levegővel, így biztosítva a gáznyomás egyensúlyát. A dobhártya, mint aktív nyomás-puffer szintén fontos tényező a középfülnyomás kontrolljában. Szerepe a hirtelen, kis nyomásváltások kompenzációja. A középfül kiterjedt térfogata nyomás-pufferként szolgál, 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 mértani forma felszín/térfogat aránya a térfogat növekedésével párhuzamosan csökken. Az összefüggés nem lineáris függvényt követ. Ismert, hogy a mértani 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 gázcsere következtében fellépő nyomásváltás 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 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, következetesen. Az átmeneti és elhúzódó fülkürt diszfunkció modellezése azt mutatja, hogy a középfül nyomásingadozásai fordítottan arányosak a középfül térfogatával és a fülkürt nyitások 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. A légkörihez viszonyított magas negatív középfülnyomás kialakulása esetén a pars tensa is bevonódik a nyomáskompenzációs folyamatba. A pars tensa maximális kitérését a légköri nyomáshoz képest $\pm 50\text{ daPa}$ ($3,75\text{ Hgmm}$) nyomásértéken mérték. 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) fülkürt működési 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), következetesen, amely már átmeneti elváltozásokat okozhat a dobhártya szerkezetében és működésében. Elhúzódó 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 középfülbe a környező nyálkahártya véreireiből. A MSR térfogata, a fülkürt diszfunkció mértéke és időtartama, amely egyénenként eltérő mértékű lehet, meghatározó a középfül patológia elindításában és a SOM klinikai lezajlásában.

A középfül gáznyomás egyensúlya perifériás és centrális idegi kontroll alatt áll. Ennek részleteiről ma még kevés az elérhető információ. Az utóbbi évek kutatásai megerősíteni látszanak, hogy a dobhártya és a középfül (mastoid) mechano-, és kemoreceptorai az agytörzsi központokhoz szállítanak afferens impulzusokat. Az efferens idegvégződés a fülkürt működését és valószínűleg a mastoid véráramlását szabályozzák, ezáltal a gázcsere és a középfülnyomás alakulására lehetnek befolyással.

A 3D CT rekonstrukciós elemzéseink eredményei jól korrelálnak matematikai modell becsléseinkkel, mely szerint a 2-4 éves és a 2-18 év közötti egészséges gyermekpopuláció átlagos középfül térfogata $V_{ME}=5,39\text{ ml}$ ($3,23$

ml) és $V_{ME}=10,0$ ml (6,0 ml), következetesen. A CSOM esetek, valamint a strukturális dobhártya léziót mutató CSOM esetek átlagos középfül térfogata a legkisebb, $V_{ME}=3,13$ ml (1,9 ml) és $V_{ME}=1,83$ ml (1,1 ml), következetesen.

Vizsgálataink eredményei azt mutatják, hogy a $V_{ME}<5$ ml (<3 ml) térfogatú középfülek gázcsere folyamata eltérő a $V_{ME}\geq 5$ ml (≥ 3 ml) nagyobb középfülekétől. A $V_{ME}<5$ ml (<3 ml) térfogatú középfülekben egyensúlyi állapotban, a periodikus fülkürnyitások között lényegesen nagyobb nyomásingadozások kialakulásával kell számolnunk, mint a $V_{ME}\geq 5$ ml (≥ 3 ml) térfogatú középfülekben, amely a gyorsabb gázcserének és a pufferkapacitás hiányának tulajdonítható. Ezzel szemben a nagyobb térfogatú középfülek gázcseréje lassúbb folyamat, amely a középfülnyomás közel állandóságát biztosítja két fülkürnyitás között. Az egészséges, $V_{ME}>5$ ml (>3 ml) középfülek akár hosszabb (>120 min) időtartamú fülkürt működési zavart is képesek a gáznyomás egyensúly megbomlása nélkül tolerálni. Az egészséges 2-4 éves korosztályban jellemző $V_{ME}=5,39$ ml (3,23 ml) átlagtérfogatú középfülek igen érzékenyek egy esetleges fülkürtműködési zavar időtartamára. A fülkürt diszfunkció ebben az életkorban igen gyakori és könnyen a gáznyomás egyensúlyának zavarához vezethet. Az eredmények szoros összhangban állnak a krónikus középfül gyulladások és a szerzett cholesteatomák kapcsán nyert klinikai tapasztalattal.

6.2.2 A mastoid obliteráció hatásának matematikai modellezése

A mastoid obliteráció szituáció matematikai leírásánál a gázcserét kizárólag a $\sim 0,6$ ml térfogatú, dobüreggel ekvivalens középfül postero-superior területén vettük figyelembe, amely a $\sim 0,2$ ml térfogatú epitympanum nyálkahártya borításának felel meg. A gázcserefelszín teljes nyálkahártya felszínhez viszonyított aránytalan redukálása a modell becslések szerint a $V_{ME}>3$ ml középfülekhez hasonló nyomásváltozásokat eredményez, normál és kóros fülkürtműködés mellett egyaránt. A mastoid és epitympanum obliterációja a gázcsereért felelős nyálkahártya felszín kiiktatásával lényegében a funkcionális felszín/térfogat arányt javítja. Következésképpen, szerepe kuratív a kis térfogatú, rossz fülkürt működésű középfülekben jellemző nagy nyomásingadozások kialakulásával szemben. Tehát, a gázcsere felszín kiiktatásával a középfül gáznyomás egyensúlya a $V_{ME}=3$ ml térfogattól akár

lényegesen kisebb, $0,6\text{ ml}$ térfogatú középfülekben is elérhető a mastoid obliteráció technika alkalmazásával. A műteti eljárás 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. Doyle matematikai leírása alapján a hatékony nyomás-puffer funkció nem igényel nagy középfül térfogatot. Modellezésünk eredményei azt mutatják, hogy ez elsősorban a gázcsere felszín kiterjedésének a függvénye.

A bemutatott modell eredmények alátámasztják feltételezésünket, mely szerint gyermekkori szerzett cholesteatoma esetén, amikor a MSR nyomás-puffer 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 műteti eredményességet. Ugyanakkor ezek a kis térfogatú középfülek továbbra is védtelenek maradnak a hirtelen nagy külső nyomásváltozásokkal szemben. Hasonló patomechanizmust feltételezve az atelektázias fülekben, a MSR térfogat figyelembevétele fontos szempont lehet a mastoid obliteráció jelöltjeinek kiválasztásánál.

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

A középfül felszín/térfogat arányának összehasonlító vizsgálata a 2-18 év közötti egészséges és CSOM csoportban azt mutatta, hogy CSOM 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: $y=17,577x^{-0,283}$. Tehát az emberi középfül geometriája a mértani tárgyakra jellemző felszín/térfogat törvényszerűségeket követi. Következésképpen, a periodikus fülkürtnyitások közötti nyomásingadozások nagysága a középfülben a középfül térfogat növekedésével progresszíven csökken. Modellezésünk eredményeivel együtt mindez alátámasztja a nagyobb térfogatú középfülek protektív hatását a CSOM kialakulásával szemben. Adataink rámutatnak arra, hogy a középfül

(MSR), passzív nyomás-puffer szerepe mellett, térfogatától függően a gázcsere sebességének meghatározó tényezője is. Számításaink azt is mutatják, hogy az egészséges és a CSOM középfülek mind a $\sim 10,0/cm$ felszín/térfogat arány, mind a $V_{ME} \sim 5 ml$ ($3 ml$) térfogat mentén jól elkülönülnek egymástól. Az említett térfogati elkülönülést utóbb Swarts és munkatársai is megerősítették. A CSOM esetek többségében a $V_{ME} < 5 ml$ ($< 3 ml$) és a felszín/térfogat arány $> 10,0/cm$. Adataink megerősítik modellezésünk eredményeit, mely szerint a $V_{ME} \geq 10 ml$ ($> 6 ml$) középfülek gáznyomás egyensúlya stabil, a jó fülkürtfunkció, a nagyobb középfül térfogat 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 nyomás-puffer hatása, valamint az alacsony felszín/térfogat arányból adódó lassúbb gázcsere jó fülkürtfunkció esetén optimális középfülműködést biztosít, ahol a gázcsereből adódó alacsony nyomásingadozások a dobhártya compliance 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 tensa pufferkapacitásához közeli. 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. Amennyiben a fülkürt diszfunkció átmeneti, a középfül váladékgyülem eliminálódik, a gáznyomás egyensúly helyreáll. Tartós fülkürt diszfunkció esetén azonban krónikus granuláció indul, amely a MSR csontos beszűküléséhez vezet, 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 középfülgulladás kialakulásához vezet. Ez a mechanizmus úgy is tekinthető, mint a középfül gáznyomás egyensúlyának adaptálódása a fülkürt diszfunkcióból adódó korlátozott külső gázutánpótláshoz. Ugyanakkor adataink azt is jelzik, hogy a $V_{ME} = 5-10 ml$ ($3-6 ml$) közötti középfülek

gáznyomás egyensúlya $10,0/cm$ feletti felszín/térfogat arány mellett is lehet normális, ha a fülkürt működés jó. *Shimada* összehasonlító vizsgálataival alátámasztotta, hogy a tympanoplastica eredménytelensége szoros összefüggést mutat a gyenge mastoid pneumatizációval, valamint a fülkürt diszfunkció súlyosságával. *Sadé* 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* matematikai leírásaival, amelyek a nagyobb térfogatú középfülek gázcsere sebességét korlátozó szerepére utalnak. Eredményeink azt is jelzik, hogy a struktúrális dobhártya elváltozások elsősorban a $V_{ME}=1,83 ml (1,1 ml)$ átlag térfogatú, valamint átlagosan $14,9/cm$ felszín/térfogat arányú középfülekben jellemzőek. Ezek az adatok megerősítik az ép és a 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.

6.4 A középfül pneumatizációjának változása CSOM esetek 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 CSOM beteganyagban. A középfül (MSR) növekedésének potenciális meghatározó tényezőit, valamint a struktúrális dobhártya léziók és cholesteatoma képződés prognosztizáló faktorait vizsgáltuk az 5 éves periódust követően. 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. A CSOM 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 $V_{ME} < 3,38 \text{ ml}$ ($< 2 \text{ ml}$), a felszín $< 40,0 \text{ cm}^2$, valamint a felszín/térfogat arány $> 14,0/\text{cm}$ jó előrejelzői a *Sadé II-IV* stádiumú dobhártya eltérések, a hallócsontláncolati megszakadás és a cholesteatoma kialakulásának 5 év eltelte után. A körülírt dobhártya atrófia szignifikánsan magasabb a $V_{ME} < 3,38 \text{ ml}$ ($< 2 \text{ ml}$), mint a $V_{ME} > 3,38 \text{ ml}$ ($> 2 \text{ ml}$) térfogatú középfülekben ($p=0,0004$). Az 5 év után $V_{ME} > 2,50 \text{ ml}$ ($> 1,50 \text{ ml}$) 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 korrallal (< 6 . életév), a $> 3,38 \text{ ml}$ ($> 2,0 \text{ ml}$) kiindulási középfül térfogattal, és a kiindulási felszín/térfogat aránnyal ($< 14,0/\text{cm}$). 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 perzisztáló szeromukózus otitis mediában szenvedő gyermekek vizsgálata kapcsán nyert adatok azt támasztják alá, hogy a középfül nyomásváltozások sebessége, amely a felszín/térfogat arányától függ, végső soron a középfül térfogat függvénye. Ebből adódóan a középfül térfogata önmagában fontos tényezőnek tekinthető a krónikus középfülgulladások sebészi kezelésében. A gáznyomás egyensúly idegi szabályozásának megértése, épségének megőrzése szintén fontos szempont lehet a terápiás eljárások hatékonyságának javításában a jövőben.

7. Összefoglalás/Új megállapítások

1. Elsőként közöltünk összehasonlító három dimenziós CT rekonstrukciós keresztmetszeti adatokat egészséges és korcsoport azonos egy éven túl CSOM miatt gondozott, 2-18 év közötti gyermekpopuláció 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 a középfül pneumatizációs folyamata mindkét nemben felgyorsul, 14-18 éves korra a leányok középfül pneumatizációjának kiterjedése lényegesen megelőzi a fiúkét,
 - c) CSOM 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 CSOM esetek megfelelő átlagértékeinél,
 - e) a középfül felszín/térfogat aránya mind az egészséges, mind a CSOM esetekben a korral közel állandó. A korcsoportátlagok egészségesekben szignifikánsan kisebbek, mint CSOM esetén,
 - 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 CSOM 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 gáznyomásváltás 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 CSOM betegek középfül pneumatizációjának 5 éves alakulásáról. Adataink megerősítik a CSOM középfül fejlődésre gyakorolt negatív hatását. Eredményeink rávilágítanak a $V_{ME} < 5ml$ ($< 3 ml$) középfül térfogat kritikus szerepére a patológiás folyamatok elindulásában.

7. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

7.1 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. Jelen vizsgálatunk eredményei azt jelzik, hogy retrakciós cholesteatoma esetén, amikor a fülkürtfunkció tartósan rossz, és a középfül térfogata 2 ml alatti a mastoid obliteráció alkalmazása megoldást jelent a gáznyomás egyensúly hosszútávú stabilizálására, a normál középfülműködés biztosítására. Hasonló kórfolyamatot feltételezve az atelektáziás középfülek esetében a középfül térfogat ismerete fontos szempont lehet a mastoid obliteráció potenciális jelöltjeinek elbírálásánál ezekben az esetekben is.

7.2 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 korrallal 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 figyelembevételére alapján, 2-4 éves korban, 3 hónapon túl perzisztáló SOM esetén a ventilációs tubus behelyezése javasolt, akár halláspanasz hiányában is, a tartós középfül nyomáscsökkenés kiküszöbölése, a MSR repneumatizáció előmozdítása és fenntartása érdekében. A középfülnyálkahártya gyulladásának megszüntetése a gázcsere normalizálásán át segíti a pneumatizációs folyamat helyreállítását. A középfül térfogat növekedése, a geometria optimalizálásával, a gáznyomás egyensúly stabilizálásának egyik meghatározó tényezője. Adataink utalnak arra is, hogy a ventilációs tubus középfül növekedésre gyakorolt pozitív hatása 6 éves kor után kevésbé kifejezett. Ennek megerősítésére azonban további nagyobb ventilációs tubus behelyezéssel átesett SOM betegpopuláció követéses vizsgálata szükséges.

8. 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

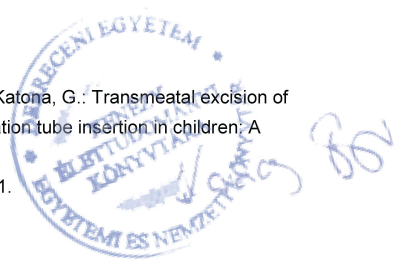


Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu



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., Pólska, 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





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 tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.04.22



9. KÖNYVRÉSZLETEK

G. Katona, Zs. Csákányi, A. Lőrincz, I. Gerlinger: Submandibular duct relocation with HF radiosurgery. In: Sih, T., Chinski, A., Eavey, R., Rodinho, R. (szerk.) VIII IAPO Manual of Pediatric Otorhinolaryngology Sao Paulo: Editora e Gráfica Vida & Consciência, 2009. pp. 92-99. (ISBN:978-85-60209-5)

Zs. Csákányi, G. Katona: Relationship of passive cigarette smoking to middle ear inflammations and other respiratory diseases in children. In: Peter Balazs: Increasing capacity for tobacco research in Hungary 2008-2013. Institute for the history of Hungarian sciences, Budapest, 2013. pp. 61-74.

10. LEKTORÁLT FOLYÓIRATBAN MEGJELENT CITÁLHATÓ ABSZTRAKTOK

G. Katona, Zs. Csákányi, Zs. Farkas, K. Holics, R. Újhelyi: Rhinosurgical problems in children, especially in cystic fibrosis patients.

citálható abstract : Int J Pediatr Otolaryngol 68, (5) 2004 p. 720.

Csákányi Zs., Katona G., Sziklai I.: A mastoid térfogat és felszín alakulása egészséges és krónikus szerózus otitiszes (OME) gyermekeken.

citálható abstract : Fül-orr-gégegyógyászat 56, (3) 2011 p. 144.

Ráth G., Gerlinger I., Csákányi Zs., Sultész M., Gaál V., Katona G.: Pars tensa retrakciós hámzsák kimetszése egyidejű ventilációs tubus beültetéssel gyermekkorban.

citálható abstract : Fül-orr-gégegyógyászat 56, (3) 2010 p. 176.

Zs. Farkas, G. Katona, Zs. Csákányi: Hearing screening in Hungary.

konferenciaközlemény : J Hear Sci 1, (1) 2011 p. 68-69.

G. Katona, Zs. Csákányi, A. Czinner: Relationship of passive cigarette smoking to otitis media (OM) in children.

citálható absztrakt: Egészségtudomány 55, (2) 2011 p: 28.

Katona G., Csákányi Zs., Gács É.: Csecsemőkori subglottikus haemangioma propranolol kezelésével szerzett tapasztalataink

citálható abstract : Otolaryngol Hung 58, (3) 2012 pp: 123.

Ráth G., Gerlinger I., Katona G., Csákányi Zs., Sultész M., Gaál V., Bakó P.: Alternatív megoldás a gyermekpopulációban észlelt pars tensa retrakciós hámzsákok kezelésére. Betegszelekciós ajánlás.

citálható abstract : Otolaryngol Hung 58, (3) 2012 pp: 123.

Csákányi Zs., Katona G., Kónya D., Mohos F., Sziklai I.: A gáznyomás egyensúly szerepe a középfül működésében. Matematikai modell és klinikai vonatkozások.

citálható abstract : Otolaryngol Hung 58, (3) 2012 pp: 117.

Palkó E., Penyige A., Csákányi Zs., Katona G., Helfferich F., Sziklai I.: A c-Myc gén expressziója cholesteatomában és atherómában

citálható abstract : Otolaryngol Hung 58, (3) 2012 pp: 129.

11. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGTARTOTT HAZAI ÉS KÜLFÖLDI ELŐADÁSOK

Zs. Csakanyi, G. Katona, E. Josvai, F. Mohos, I. Sziklai: 3D measurement of mastoid volume and surface area in healthy children and in children with otitis media with effusion (OME). 1st Meeting of the European Academy of ORL-HNS June 27 – 30, 2009, Mannheim, Germany (Round Table „Acute otitis media and Otitis media with effusion“ Chair: Ars B. Belgium; Moderator: Tran Ba Huy P. France; Panelists: Schilder A. Netherlands, Moller P. Norway, Ars B. Belgium, Zs. Csakanyi Hungary, Luntz M. Israel).

Csákányi Zs., Harkányi Z., Katona G., Kovács É.: Mastoid volumetria jelentősége a serosus otitisek prognosztikájában. Magyar Radiológiai Társaság Gyermekradiológiai Szekció 16. Nemzetközi Szimpóziuma, Szeged, 2009. szeptember 10-12.

Zs. Csakanyi, P. Benedek, Z. Farkas, G. Katona, M. Haggard, H. Spencer: Case-control comparison of health utilities supports policy of assessing and treating OM(E) in secondary care. 10th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO), 5-8 June, 2010. Pamplona, Spain.

Csákányi Zs., Katona G. E. Josvai, F. Mohos, Sziklai István.: A mastoid térfogat és felszín alakulása egészséges és krónikus szerózus otitiszes (OME) gyermekeken. Magyar Fül-, orr-, gége és fej-, nyaksebész Orvosok Egyesülete 41. Kongresszusa, Budapest, 2010. október 13-16.

Zs. Csakanyi, G. Katona, E. Josvai, F. Mohos, I. Sziklai.: Volume and surface of the mastoid cell system in otitis media with effusion in children. A case-control study by 3D reconstruction of CT images. Idegtudományi Doktori Iskola I. PhD Szimpóziuma, 2010. november 05. Debrecen.

Csákányi Zs., Kónya D., Mohos F., Katona G., Sziklai I.: A középfülnyomás szabályozásának matematikai modellezése. Klinikai vonatkozások. Fülészeti Microchirurgiai Szekció Tudományos Ülése, 2011. március 25. Budapest.

Zs. Csakanyi, MP. Haggard: A national “add-on” project: case control quantification of OM(E) impact. (Workshop: Better outcome measurements in pediatric ENT- OM8-30 in otitis media with effusion.) 17th Congress of Pediatric Otorhinolaryngology, 9-11 June 2011, Mikolajki, Poland

Zs. Csakanyi, MP. Haggard.: Surgical management of OME: how best to use vignettes to specify & reduce clinical uncertainty. 28th Politzer Society Meeting, September 28- October 1, 2011, Athens, Greece. (Round table panelist)

Csákányi Zs., Kónya D., Mohos F., Katona G., Sziklai I.: A középfülnyomás szabályozásának matematikai modellezése. Klinikai vonatkozások. Idegtudományi Doktori Iskola II. Szimpóziuma, 2011. november 26. Debrecen.

Zs. Csákányi, D. Tinku, G. Katona.: Incidence of otitis media with effusion and its sequelae in cleft palate children at different age groups. 11th International Congress of European Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO), 20-23 May, 2102, Amsterdam, The Netherlands

Zs. Csákányi, G. Katona, D. Kónya, F. Mohos, I. Sziklai.: Middle ear pressure regulation revisited: the relevance of mastoid obliteration. 11th International Congress of European

Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO), 20-23 May, 2102, Amsterdam, The Netherlands

Csákányi Zs., Katona G., Kónya D., Mohos F., Sziklai I.: A gáznyomás egyensúly szerepe a középfül működésében. Matematikai modell és klinikai vonatkozások. A Magyar Fül-, Orr-, Gége és Fej-, Nyaksebész Orvosok Egyesülete 42. Kongresszusa, Pécs, 2012. október 17-20.

Csákányi Zs.: Szemléletváltás az otitis media terápiájában. Továbbképző tanfolyam gyermekgyógyászoknak, és fül-orr-gégészeknek. Heim Pál Gyermekkórház, Budapest, 2012. november 14.

Zs. Csakanyi, G. Katona, D. Konya, F. Mohos, I. Sziklai.: The risk of structural lesions and chronic otitis media in OME. Potential prognostic factors of the clinical course. 2nd Meeting of the European Academy of ORL-HNS, Nice, 27-30 April, 2013.

Zs. Csakanyi, G. Katona, D. Konya, F. Mohos, I. Sziklai.: Risk for the development of middle ear structural lesions in children with prolonged OME. Potential prognostic factors of the clinical course. 18th Congress of Pediatric Otorhinolaryngology, 23-25-May, 2013, Lodz, Poland.

Csákányi Zs., Katona G., D. Kónya, E. Josvai, F. Mohos, Sziklai István.: A mastoid sejtrendszer szerepe a középfül működésében. Potenciális prognosztikus faktorok az OME klinikai lezajlásában. A Magyar Fül-, Orr-, Gége és Fej-, Nyaksebész Orvosok Egyesülete Gyermekfülösészeti Szekció 20. Jubileumi Kongresszusa, Visegrád, 2013. október 3-5.

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. Czinner 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, Tóser Krisztina vezető asszisztensnőnek, továbbá Balogné Kiss Marianna, Molnárné Vasas Judit, Tomor Ibolya, Anderkó Fruzsina, Barati Milán CT-operátoroknak, valamint Juhász Zsuzsanna adminisztrátornak az éveken át tartó segítőkész és szakértő együttműködést a mérési beállítások és az adatkezelés során.

Szeretném továbbá megköszönni Jósvai 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 munkámat segítette.

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

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

Szeretném itt megköszönni Gillay István, Gaudi István statisztikusoknak és Dr. Mohos Ferenc címzetes egyetemi tanár úrnak 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.