

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Halláscsökkenést okozó belső fül elváltozások vizsgálata és rehabilitációja humán beteganyagon és állatkísérletes modellen

Dr. Bakó Péter

PTE KK Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika



Témavezető: Prof. Dr. Gerlinger Imre, egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2016

I. Bevezetés

A belső fül felépítése

A belső fület a csontos és a hártvás labyrinthus valamint a VIII. agyideg végkészülékei és ganglionjai alkotják. A csontos labyrinthus az os temporale pars petrosa-jában található kompakt csontállománnyal körülvevett bonyolult üregrendszer. A hártvás labyrinthus tömlőrendszere a csontos üregrendszer belsejében helyezkedik el lehorgonyozva. Ennek falában találhatóak a belső fül idegvégkészülékei.

A csontos labyrinthus központi része a vestibulum. Ebből indul ki a három félkörös ívjárat és a csiga (cochlea). A csiga emberben 2 és 3/4 fordulatot ír le. A vestibulumból indul a bázis, csúcsi része az apex vagy cupula cochleae. Tengelyét egy kúp alakú üreges képződmény alkotja, a modiolus, amelyben fut a nervus cochlearis. A csontos csigán belül feszül ki a hártvás csiga, melynek átmetszeti képe háromszög alakú. A csontos csigajáraton belül 3 rész jön létre: a scala vestibuli, a scala tympani, és a scala media, mely utóbbi tulajdonképpen a hártvás csigajárat. Ebben foglal helyet a Corti-szerv, melyben a hallás receptorsejtjei, a szőrsejtek valamint azok támasztósejtjei találhatóak. Egy sorban helyezkednek el a belső szőrsejtek, 3 sorban pedig a külső szőrsejtek. A hallóideg a spiralis ganglion sejtek perifériás nyúlványaival kezdődik, melyek szoros kapcsolatban vannak a szőrsejtekkel.

A belső fül malformációi

A csontos csiga fejlődése a 8. gesztációs héten befejeződik. Amennyiben az organogenesis valamilyen okból ezt megelőzően megakad, a csontos cochlea malformációja jön létre. A deformitás súlyossága attól függ, milyen korai stádiumban érte a hallás szervet a károsodás. Az egyes elváltozások alapvetően befolyásolják a hallásrehabilitációs lehetőségeket. A malformációk felismerésében nagy szerepe van a sziklacsontról készült nagyfelbontású CT, valamint a belső fül MR vizsgálatnak.

A hallás élettana

Az emberi fül 16-20000 Hz frekvencia közötti hangok érzékelésére képes. A hallás mechanizmusában a külső- és a középfül hangvezető és erősítő funkciót lát el. A felerősített jel végül a belső fülbe jut, ahol megtörténik a hangrezgések percepciója, a külső mechanikus inger elektromos jellé való átalakítása.

A halláscsökkenés

A halláscsökkenés fajtái

A halláscsökkenéseket a hallásvizsgálatok alapján vezetéssel, idegi illetve kevert formákra oszthatjuk fel. Vezetéssel típusú halláscsökkenés a hang vezetését és erősítését szolgáló struktúrák károsodásakor jön létre. Ez a fülkagylótól egészen az ingerület szőrsejtekhez való eléréséig tartó úton bárhol kialakulhat. Idegi vagy sensorineurális formánál a belső fül (ez esetben nevezhetjük percepció típusúnak), a hallóideg vagy a hallópálya (retrocochleáris érintettség) szintjében fellépő működészavar miatt alakul ki halláscsökkenés

Az idegi halláscsökkenés etiológiája

Az idegi halláscsökkenés már jelen lehet születéskor, illetve kialakulhat későbbi életszakaszban is. A kongenitális sensorineurális halláscsökkenések jelentős, mintegy 57 %-a idiopathiás, 18%-ban szerzett. 25%-ban genetikai ok húzódik a háttérben.

A kongenitális, idegi halláscsökkenés hátterében az esetek jelentős részében a szőrsejtek funkcionális zavara áll. Több mint 20%-ban azonban képalkotó technika segítségével kimutatható a belső fül csontos labirintusát érintő fejlődési rendellenesség is. A folyamat megszakadását a környezeti és a genetikai faktorok izoláltan, vagy akár együttesen is okozhatják.

Az életkor előrehaladtával a környezeti okok által okozott, percepció halláscsökkenés kerül előtérbe. A toxikus okok között szerepelnek az ototoxikus hatással bíró gyógyszerek használata. Ez utóbbi csoport képviselői az aminoglikozid antibiotikumok (gentamicin, kanamycin) valamint a diuretikumok (furosemid, etakrinsav).

A halláscsökkenés súlyossága

A halláscsökkenést súlyosságának mértéke szerint is csoportosíthatjuk. Ennek meghatározása alapvető fontosságú a hallásrehabilitáció szempontjából. Megkülönböztetünk nem jelentős, kis-, közepes-, nagy-, súlyos fokú, siketséggel határos halláscsökkenést valamint teljes hallásvesztést.

A halláscsökkenések diagnosztikája, hallásvizsgálatok

Szubjektív hallásvizsgálatok

A szubjektív hallásvizsgálatok a beteg aktív közreműködését igényelik. Emiatt újszülötteknél, nem kooperáló betegnél nem alkalmazhatóak. Ide tartoznak a tisztahang valamint a beszédaudiometriai vizsgálatok.

Objektív hallásvizsgálatok

Az objektív hallásvizsgálatok során a beteg aktív közreműködése nélkül történik a hallásküszöb, illetve a halláskárosodás helyének meghatározása. Gyermekek hallásának a vizsgálatában kiemelt jelentőséggel bírnak az objektív vizsgálatok. Ugyancsak objektív vizsgálatokat végzünk állatkísérletekben is. Ilyen vizsgálat az elektrocochleográfia (ECoG) valamint a BERA vizsgálat, az agytörzsi kiváltott válasz potenciál audiometria.

A halláscsökkenések rehabilitációja

A rehabilitáció módját a halláscsökkenés fajtája valamint mértéke határozza meg. Sensorineurális típusú halláscsökkenés esetén leggyakrabban hallásjavító készülékkel történik a betegek ellátása. A készülékbe épített erősítő a kiesett külső szőrsejtek funkcióját hivatott helyettesíteni. Emellett használatosak beépíthető készülékeket is. Humán felméréseink során foglalkoztunk csontvezetési implantátummal valamint a cochleáris implantátummal.

Csontvezetési implantátumok

A vezetési-, és kevert típusú halláscsökkenések rehabilitációjában a csontvezetési hallókészülékek és a csontba horgonyzott hallókészülékek (BAHA, bone anchored hearing aid) évtizedek óta használatosak. A csontvezetési implantátumok fejlődése oda vezetett, hogy jelenleg már transzkután eszközök, a BAHA Attract illetve a Bonebridge vannak elterjedőben hazánkban is. Ezekkel kiküszöbölhetőek a korábbi, perkután eszközök esetében sokszor látott bőrproblémák. A vezetési-, és kevert típusú halláscsökkenések mellett a csontvezetési implantátumok előtérbe kerültek az egyoldali siketség rehabilitációjában is. A csonton keresztül továbbított vibráció stimulálja az auditoros rendszert, ennek eredményeképpen pedig a vibráció végül hallásélménnyé alakul át.

Cochleáris implantátum

A cochleáris implantátum nyújt segítséget olyan betegeknek, ahol a nagyfokú szörsejt lézió miatt a páciens már a hallókészülékkel felerősített hangrezgést sem tudja olyan fokban perceptálni, hogy ez kielégítő halláshoz vezessen.

A cochleáris implantátum egy több részből álló belső fül protézis. Egy külső, látható részben helyezkedik el a mikrofon, illetve a beszédprocesszor. Ez utóbbiban megtörténik a mikrofon által észlelt hanginformáció feldolgozása, digitalizálása.

A belső rész vége az elektróda, melyet a csigába helyezünk. Az információ az elektródában már elektromos jelként van kódolva. A szignál a nem működő szörsejtek útját megkerülve, a spirális ganglionsejteket direkt ingerli.

Abban az esetben, amikor a betegnek a mély frekvenciák területén jelentős hallásmaradványa van, szóba kerül az úgy nevezett elektroakusztikus stimuláció (EAS) is. Ilyenkor a normálisnál rövidebb elektróda kerül behelyezésre, így a csiga apikális, mély frekvenciákért felelős része érintetlen marad. A apikális területeket akusztikusan, az eszközbe épített hallókészülékkel, míg a bazális területeket elektromosan stimuláljuk.

II. Célkitűzéseink

Munkánk célja a cochleáris eredetű halláscsökkenések kivizsgálásának javítása és ez által a legmegfelelőbb rehabilitációs metódus kiválasztása és eredményes véghezvitele volt.

Állatkísérleteinkkel kapcsolatos célkitűzéseink:

1. Egy szövettani metódus kidolgozása, mellyel lehetséges a belső fül nagyfokú morfológiai megőrzése amellet, hogy immunhisztokémiai festésre alkalmas módon fennmaradjon a szövet immunogenitása is.
2. Egy lokálisan, intratympanálisan alkalmazható halláskárosító oldat kidolgozása, mely tengerimalacokban nagyfokú halláscsökkenéshez vezet és kiküszöböli az irodalomban gyakran erre a célra használatos szisztémás kezelések mellékhatásait.
3. A 2. pontban említett metódussal megsüketített állatokon elvégzett cochleáris implantáció célja volt az implantátumról elvezetett elektromos potenciálok vizsgálata, ennek finomhangolása, valamint a kísérlet végén az implantált cochlea szövettani vizsgálata.

Humán beteganyagon elvégzett felméréseinkkel kapcsolatos célkitűzések:

1. A preoperatív képalkotó eljárásokkal diagnosztizált, belső fül malformációval rendelkező betegek cochleáris implantációja kapcsán felmerülő nehézségek ismertetése valamint halláseredményeik feldolgozása.
2. A Bonebridge csontvezetéses implantátum alkalmazásának ismertetése bilaterális vezetéses halláscsökkenésben, valamint egyoldali siketségben szenvedő betegeknél.
3. Az elektroakusztikus stimuláció alkalmazásának bemutatása olyan betegek esetében, ahol a mély frekvenciák területén mért halláscsökkenés alapján még lehetséges az akusztikai erősítés, míg a magas frekvenciák cochleáris implantáción keresztül kerülnek stimulálásra.

III. Kísérletek

Állatmodellen végzett kísérletek

Metil-metakrilát alapú beágyazási módszer felnőtt tengeri malac és egér cochlea morfológiai és egyidejű immunhisztokémiai tanulmányozására

Anyagok és módszerek

Kísérletünkhöz 7 felnőtt tengerimalacot (BFA bunt; 8-34 hét) és 6 egeret (NMRI, 8 hét) használtunk fel.

Az állatok cochleáját eltávolítottuk, dekalcifikáltuk, majd a Technovit 9100 New® nevű metil-metakrilát alapú rendszerrel egy általunk kidolgozott protokoll szerint beágyaztuk őket. Mikrotommal 7µm-es metszeteket készítettünk a csigákról, és egy toluidin-kéket és bázikus fuchst tartalmazó Epoxy Tissue Stain (ETS) nevű, festékkel kezeltük a metszeteket, és fénymikroszkóp alatt vizsgáltuk meg a beágyazási módszer struktúramegőrző tulajdonságát. Emellett deplasztifikált metszeteken immunhisztokémiai festést végeztünk különböző, az irodalomban széles körben alkalmazott antitestekkel (engedélyszám: HN 2/11 and2012.11.06, Regierungspräsidium Tübingen)

Eredmények

A tengerimalac valamint az egér cochlea keresztmetszeti, ún. midmodioláris metszetein ETS festéssel bemutattuk a morfológia megőrzését. A Reissner-membrán valamint a scala media lateralis falhoz való tapadása intaktnak mutatkozott, a nagyobb nagyítású képeket a Corti-szerv sejtjei valamint a Rosenthal-csatornában a spirális ganglionsejtek is jól elkülöníthetőek voltak egymástól, a sejthatárok, sejtmagok, a szőrsejtek sztereocíliumai megőrizték integritásukat. Az immunhisztokémiai festések során reprodukálni tudtuk az irodalomból ismert festési mintázatokat a Myosin7A, SOX2, NF200, prestin antitestek vonatkozásában. A calretinin, valamint a peripherin antitestek esetében a két faj közötti fajspecifikus festődési minta különbségeket is prezentáltuk.

Cochleáris implantációra alkalmas állatmodell létrehozása intratympanális kanamycin és furosemid kezeléssel

Anyagok és módszerek

Kísérletünket 45 pigmentált tengerimalacon (BFA bunt) végeztük el, és összesen 76 fül került be az elemzésünkbe. Hat kísérleti csoportot hoztunk létre az intratympanálisan adagolt oldat koncentrációja valamint az expozíciós idő függvényében. 4 csoportban a halláskárosító kanamycin és furosemid kombinációt használtuk. Az 1.-3. csoportban 200 mg/ml kanamycint, 50 mg/ml furosemidet alkalmaztunk, az expozíciós idő: 2, 1,5 valamint 1 óra volt. A 4. csoportban a fele koncentrációkat alkalmaztuk (100 mg/ml kanamycin, 25 mg/ml furosemid) 2 órán át. Az 5. csoportnál a középfülbe Ringer-oldatot fecskendeztünk, a 6. csoportnál pedig nem használtunk semmilyen oldatot. A különböző oldatokat mikroszkóp alatt a bulla megnyitásával a középfülbe jutattuk.

Az állatok hallását elektrocochleográfiával határoztuk meg, CAP-hullámok elemzésével hallásküszöböt állapítottunk meg a halláskárosítás előtt, illetve 1, 3, 9, 14, 22 valamint 26 héttel a műtétet követően. A csigákat a kísérlet végén szövettanilag feldolgoztuk. ETS-festésű metszeteken meghatároztuk a túlélő szőrsejtek arányát, valamint a spirális ganglionsejt sűrűségét. A túlélő szőrsejteket kérdéses esetben Myosin7A antitesttel történő immunhisztokémiai festéssel mutattuk ki.

Eredmények

Bemutattuk, hogy az alkalmazott módszerrel 26 héten át stabil, irreverzibilis halláskárosodás érhető el. Az 1. csoportban levő fülek 94 %-ban teljes siketséget értünk el, melynek háttérében az apikális cochleáris félkanyarulatok kivételével teljes szőrsejt léziót találtunk. Ugyancsak kimutattuk a spirális ganglionsejtek sűrűségének csökkenését, mely 5 héttel a kezelést követően már szignifikánsan alacsonyabb a kezdeti értékhez képest. Néhány, csak részleges halláskárosodáson átesett fülön elemeztük a halláscsökkenés, a szőrsejt lézió valamint a ganglionsejt degeneráció közötti szoros kapcsolatot.

Megsüketített felnőtt tengerimalac cochleáris implantációja

Anyagok és módszerek

Kísérletünkbe 17 felnőtt tengerimalacot (BFA bunt) vontunk be. 3 állat esetében ép hallás mellett történt az implantáció, a többi esetben halláskárosítást is végeztünk.

A középfül feltárását követően a kerek ablak alatt készített cochleostomán át végeztük az implantációt. Az akusztikus ingerlés mellett elektromos ingerlést és arra adott válaszok regisztrálását is megkíséreltük eCAP formájában, melyhez ingerként bifázisos click ingert alkalmaztunk. A kísérlet végén a csigákat szövettanilag feldolgoztuk az implantáció okozta változások felmérése céljából.

Eredmények

Bemutattuk, hogy rövidtávon az ép hallású fülön történt implantáció nem károsítja a hallást, azonban hosszútávon egyes állatoknál mérhető halláscsökkenés a mély frekvenciák területén. A süket állatok implantáció kapcsán megfigyeltük az eCAP-küszöb rosszabodását és ezzel együtt a válasz amplitúdójának csökkenését. Szövettanilag bizonyítottuk, hogy a süket állatoknál az implantáció a ganglionsejtek degenerációját nem befolyásolja.

Humán beteganyagon végzett felmérések

Cochleáris implantáció belső fül malformációval született betegeknél

Beteganyag és módszer

Klinikánkon 2009 és 2012 között 6 belső fül fejlődési rendellenességben szenvedő betegnél történt összesen 7 cochleáris implantáció. Preoperatíván minden betegnél történt BERA vizsgálat, mely az operálandó fülön hallást nem tudott kimutatni. Minden esetben történt magas felbontású sziklaesont CT valamint belső fül MR vizsgálat. Betegeinknél a preoperatív képalkotó vizsgálatokkal a következő malformációkat találtuk. 3 betegnél common cavity, 2 betegnél cochlearis

hypoplasia, 1 betegnél I. típusú inkomplett partíció igazolódott. 1 beteg esetében a jobb oldalon cochlearis hypoplasia, a műteni kívánt, bal oldali fülön pedig I. típusú inkomplett partíció igazolódott.

Valamennyi beavatkozás transzmastoideális behatolásból történt. A belsőfül megnyitása két alkalommal sikerült tympanotomia posteriorral, 2 alkalommal kényszerültünk labyrinthotomia elvégzésére, míg 3 alkalommal a tympanotomia posteriórt tympanotomia anteriorral kellett kombinálni. Két esetben, két I. típusú inkomplett partícióval rendelkező betegünknel intraoperatív gusher lépett fel.

A készülékek a műtéteket követően 4-8 héttel kerültek bekapcsolásra. Betegeink rendszeresen kontroll audiometriai vizsgálatok, az implantátum finom beállításán túl szabad hangtérben tisztahang küszöb meghatározás is történt 250 Hz és 8 kHz között.

Eredmények

A legjobban teljesítő betegünk egy I. típusú inkomplett partíció deformitása volt. A beteg beszédfrekvenciákon mért átlag 21,25 dB-nek adódott 4 évvel a beavatkozást követően. A beteg 3,5 éves korában esett át az implantáción. A másik, I. típusú inkomplett partícióval rendelkező betegünknel mértük a legrosszabb átlagértéket, 47,5 dB-t. Őt 19 évesen operáltuk. A három common cavity deformitással rendelkező betegünk közül a legkésőbb, 14,7 évesen implantált átlag küszöbértéke rosszabbnak adódott, mint a másik két betegnek, akik lényegesen korábban hozzájutottak az implantátumhoz (2,8 ill. 5,1 évesen). A betegek audiogramjából számított átlag görbe enyhén lejtő karakterisztikát mutat, mely a beszédfrekvenciák területén azonban konstans (29,2-38 dB).

Első tapasztalataink a Bonebridge transzkután csontvezetéses implantátummal

Beteganyag és módszer

2013 márciusa és 2014 szeptembere között 4 betegünknek helyeztünk be Bonebridge transzkután csontvezetéses implantátumot. Két betegünk egyoldali siketségben szenvedett, kettő pedig többször esett át fülműtéten mindkét oldalon, számottevő hallásjavulás nélkül jó átlagos csontvezetéssel. Audiológiai méréseink

során szabad hangtérben meghatároztuk a tisztahang küszöböt, a beszédküszöböt valamint a beszédértést. A méréseket a műtét előtt, valamint a műtét után 1 és 3 hónappal a Bonebridge viselése mellett végeztük el.

Eredmények

Mind a bilaterális vezetéssel halláscsökkenésben szenvedő, mind az egyoldali siket betegek esetében javulás volt megfigyelhető a tisztahang vizsgálatoknál, és a szó-, illetve a számteszt esetében is. Helyenként a 3 hónapos mérések még jobb eredményt mutattak, mint a műtét utáni 1 hónapos mérések során.

Elektroakusztikus stimulációval szerzett kezdeti tapasztalataink

Beteganyag és módszer

2012 márciusban és 2012 novemberben két esetben végeztünk elektroakusztikus stimulációt. Mindkét beteg évtizedek óta fennálló kétoldali sensorineurális halláscsökkenésben szenvedett a mély frekvenciák területén maximális 25, illetve 60 dB-es hallásküszöbvel. Hallásvizsgálataink során szabad hangtérben meghatároztuk a tisztahang küszöböt, a beszédküszöböt valamint a beszédértést a műtét előtt, valamint a műtét után a készülék bekapcsolásakor.

Eredmények

Mindkét betegünkön sikerült megőrizni a mély frekvenciák területén meglévő hallásmaradványt. A készülék használatával hallásküszöbük jelentősen javult, nyereséget regisztráltunk mind a számteszt, mind a szóteszt esetében.

IV. Megbeszélés

A csiga élettanának, valamint kórélettanának pontos megértéséhez, a hallás folyamatának tanulmányozásához a csigán végzett kísérleteket követő szövettani feldolgozás elengedhetetlen. Számos próbálkozás zajlott a múltban annak érdekében, hogy olyan szövettani metódust dolgozzanak ki, mely amellelt, hogy a szövet morfológiáját nagyfokban megőrzi, ne veszítse el immunogenitását és így alkalmas legyen immunhisztokémiai eljárással készült festések elvégzésére. Ennek kidolgozása nem egyszerű, tekintettel a hártás csiga igen finom és specifikus felépítésére, valamint arra, hogy nagy folyadékterek veszik körül, a szervezet egyik legkeményebb csontjába beágyazva. A kísérletünkben alkalmazott gyanta alapú beágyazó módszer, a Technovit 9100 New® metil-metakrilátot tartalmaz N, N-dimetilanilin és benzoil-peroxid katalizátorokkal együtt, melyek segítségével a polimerizációs fázis a magas hőmérséklet helyett -8 és -20 °C-on végbemegy, így javítva az immunogenitás megőrzését. Célunk volt, hogy egy olyan protokollt dolgozzunk ki, mely alkalmas mind morfológiai, mind immunhisztokémiai elemzésre. Vizsgálatunkkal mindkét állatfajban bemutattuk a scala media struktúráinak megőrzött integrációját. Az immunogenitás megőrzését olyan speciális belső fül markerekkel vizsgáltuk, melyeket az irodalomban széles körben alkalmaznak. Eredményeink alapján az általunk kidolgozott beágyazós módszert alkalmasnak találtuk arra, hogy nem fiziológiás körülmények között is teszteljük a Corti-szerv és a ganglionsejtek állapotát. Így a lokális halláskárosításon alapuló kísérletünkben is ezt a módszert választottuk a szőrsejt lézió kimutatására, illetve a ganglionsejt sűrűség meghatározására.

Állatkísérletek alkalmával a halláskárosítás leggyakrabban ototoxikus szerekkkel történik. Erre a legalkalmasabbak a különböző aminoglikozid antibiotikumok, valamint kemoterápiás szerek. A halláskárosodás a gyógyszerek mellékhatásaként lép fel. Állatokban az 1950-es évek végén kezdték el az aminoglikozid antibiotikumok halláskárosító hatásának vizsgálatát. Kimutatták, hogy a külső szőrsejtek a legérzékenyebbek a kezelésre, de nagyobb koncentrációban a belső szőrsejtek is károsodnak. A ganglionsejtek is érzékenyek a kanamycinre, azonban úgy tűnik, hogy döntőrészt csak a szőrsejtek károsodását követően, másodlagosan jön létre a ganglionsejtek degenerációja. Leírták a kacs-diuretikumok

halláskárosító hatását is. Az etakrinsav vagy a furosemid az endocochleáris potenciált csökkenti, monoterápiában azonban csak reverzibilis változást hoz létre. Az aminoglikozid antibiotikumok és a kacs-diuretikumok egymást potenciózó ototoxikus hatását klinikai alkalmazás során figyelték meg olyan betegekben, akiknél egy időben mindkét gyógyszer típust alkalmazták. Napjainkban, állatkísérleti modellekben a kanamycin szubkután és ezt követően furosemid intravénás alkalmazása terjedt el, mely tengerimalacokban jelentős küszöbemelkedést okoz. Sajnálatos módon a kanamycinnek nem csak az ototoxikus, hanem a nephrotoxikus hatása is erősödik a furosemid hatására, mely nem kívánatos morbiditáshoz, mortalitáshoz vezethet. Kísérletünkben bemutattuk, hogy nagyfokú szörsejt pusztulással járó süketséget tudunk előidézni az állatok nagy részénél. Amennyiben 200 mg/ml kanamycint és 50 mg/ml furosemidet tartalmazó oldatot használtunk 2 órán át, az állatok több mint 94%-ban teljes süketséget értünk el, mely igen hosszú távú, fél éves követés alatt sem mutatott javulást, így egyértelműen stabil hatásúnak gondoljuk. Szövettanilag igazoltuk a nagyfokú szörsejt pusztulást, mely a bazális területeken szinte teljesnek mondható. Kimutattuk a ganglionsejtek degenerációjának dinamikáját is. Ennek fontos szerepe van, hisz a mind a cochleáris implantációnak mind a jelenlegi állatkísérletes kutatások fő targetsejtjei a ganglionsejtek.

A cochleáris implantáció manapság már rutin eljárásnak számít, de a malformált cochleával rendelkezőknél sokáig kontraindikált volt a beavatkozás. Az első belső fül malformációval rendelkező beteg cochleáris implantációja 1983-ban történt. Az azóta eltelt több mint 30 év során mind a képalkotó diagnosztika, mind az implantátumok jelentős mértékű fejlődésen mentek keresztül. Ezek a faktorok, valamint az ez idő alatt felhalmozott nagy esetszámok során szerzett tapasztalatok vezettek oda, hogy jelenleg a legtöbb belső fül malformációval rendelkező beteg számára is standard és sikeres eljárásnak minősül a cochleáris implantáció, és csak Michel deformitásban tekintjük a cochleáris implantációt kontraindikáltnak. A képalkotó vizsgálatoknak kiemelt szerepe van abban is, hogy a lehetséges műtéti rizikókat időben felismerjük, erről a beteget és családját felvilágosíthatjuk. Az egyik lehetséges szövődmény az ún. gusher megjelenése. Azokban az esetekben kell ennek a komplikációnak a lehetőségével számolni, amikor a belső hallójárat szélesen kommunikál a különböző fejlettségű belső füllel. Sok esetben nincs is csontos határ

a két képlet között. A Klinikánkon elvégzett műtétek során két alkalommal lépett fel intraoperatív gusher (28,5%). Ez az irodalomban közölt 40-50%-os gyakorisághoz képest alacsonyabb, ami ugyan örömteli, bár esetszámunk egyelőre lényegesen elmarad a citált szerzőkétől. Fontos, hogy a liquorcsorgást el tudtuk látni a műtét során anélkül, hogy később meningitises szövődményünk alakult volna ki. Ugyancsak fontos a nervus facialis anomáliáinak lehetőség szerinti preoperatív felismerése. Jelentősége abban áll, hogy megnehezíti a cochleostoma kialakítását. Műteteink során nem lépett fel perifériás facialis parézis egyik betegünkönél sem.

Hosszútávú audiológiai eredményeink azt mutatják, hogy még súlyos malformációk esetén is jó halláseredményt lehet elérni. Limitált esetszámunk miatt jelentős következtetéseket nem lehet levonni, de úgy tűnik, hogy a malformált esetekben is a beteg életkora nagyobb mértékben befolyásolja a későbbi audiológiai eredményeket, mint a deformitás fajtája. Nem lehet elégszer hangsúlyozni a műtét előtti magas felbontású sziklacsont CT, valamint a belső fül MR vizsgálatok jelentőségét, melyeket Klinikánkon rutinszerűen minden cochleáris implantátum várományosnál elvégeztetünk.

Klinikai tanulmányainkban bemutattuk a Bonebridge csontvezetési implantátummal kapcsolatos első tapasztalatainkat. Értekezésünkbe főképp a miatt illik bele ez a felmérés, mivel a Bonebridge indikációs körébe beletartozik az egyoldali siketség is. Ezek a betegek főleg zajos környezetben hallanak rosszul, a hang irányát nehezen lokalizálják, közülük sokan pszichés problémákkal küzdenek. Felmérésünkben az egyoldali siket betegek jelentős funkcionális nyereségét találtuk a Bonebridge-dzsal történt rehabilitáció eredményeképpen

Ugyancsak egy speciális rehabilitációs eszköz az elektroakusztikus stimuláció (EAS). Az EAS előnyei a zajban történő beszédértésben, valamint a zenei élményben mutatkoztak meg elsősorban a hallókészülékkel szemben. EAS implantáció esetén lényeges a mély frekvenciákon a hallás megőrzése. Mindkét esetünkben jól dokumentálhatóan sikerült megőriznünk a mély frekvenciákon észlelt hallásmaradványt, továbbá jelentős javulás volt mérhető a beszédértésben is. A betegek beszámolóai alapján a természetesebb hang-, és zenei élmény, valamint a zajban történő beszédértés-javulás azonnal észlelhető volt az elvégzett EAS implantációkat követően.

V. Összegzés

1. Munkánk során kidolgoztunk egy szövettani protokollt, mellyel nagyfokú morfológiai megőrzés érhető el amellet, hogy a szövet immunhisztokémiai festésre is alkalmas marad. Felnőtt tengerimalacon és egéren, a belső fül kutatásban leggyakrabban használt állatfajokon végzett kísérleteinkkel bizonyítottuk, hogy a módszer alkalmas mind morfológiai, mind immunfestéses eljárásokon alapuló kutatásokra.
2. Kidolgoztunk egy lokálisan alkalmazható halláskárosító modellt, mely amellet, hogy nagyfokú halláscsökkenést és szőrsejtléziót okoz, mentes a szisztémás kezeléskor gyakran tapasztalható mellékhatásoktól. Az 1. pontban kidolgozott módszerrel bizonyítottuk, hogy szinte teljes szőrsejt elhalás hozható létre a módszerrel amellet, hogy a ganglionsejtek csak szekunder degeneráción esnek át.
3. Kiegészítő vizsgálatként elvégeztük néhány tengerimalac cochleáris implantációját. Megfigyeltük az implantáció hallásra gyakorolt hosszútávú hatását, elektromos stimulusra adott válaszokat illetve megsüketített állatokon végzett implantációk követően az elektromos válaszok időbeni csökkenését. Szövettanilag igazoltuk, hogy az implantáció nem jár a ganglionsejtek további károsodásával.
4. Humán beteganyagon bizonyítottuk, hogy a cochleáris implantáció lehetséges cochlea malformációval rendelkező beteg esetében is. Jelentős hallásjavulás érhető el, melynek limitációja inkább függ a későbbi életkorban bekövetkezett rehabilitációtól, mint a malformáció fajtájától.
5. Egyoldali siket betegeken hazánkban először végeztünk el csontvezetéses implantációt. Hosszútávú audiológiai eredményeink bizonyítják, hogy lényeges javulást lehet elérni a beszédértésben ezeknél a betegeknél is.
6. Részleges halláskárosodásban szenvedő betegeinknél Magyarországon először számoltunk be kerek ablakon keresztül végrehajtott elektroakusztikus stimulációról. Bizonyítottuk, hogy lehetséges a cochleáris implantáció a maradék hallás megőrzésével, illetve, hogy jelentős hallásjavulás érhető el ezzel a kombinált stimulust alkalmazó módszerrel.

VI. Az értekezés témájául szolgáló saját közlemények

Bako P, Bassiouni M, Eckhard A, Gerlinger I, Frick C, Löwenheim H, Müller M. Methyl methacrylate embedding to study the morphology and immunohistochemistry of adult guinea pig and mouse cochleae. *J Neurosci Methods*. 2015; 254: 86-93. doi: 10.1016/j.jneumeth. (IF: 2,025; 2014)

Bakó P, Németh A, Tóth T, Kellényi Gy, Harmat K, Lujber L, Pytel J, Gerlinger I. Cochleáris implantáció belső fül malformációval született betegekben. *Otorhinolaryngologica Hungarica* 2015; 61(4) 136-140.

Szanyi I, Bakó P, Németh A, Gerlinger I. Elektroakusztikus stimulációval tapasztalatok szerzett kezdeti a PTE Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinikán. *Otorhinolaryngologica Hungarica* 2014; 60(4): 143-147.

Gerlinger I, Bakó P, Tóth T, Németh A, Kellényi Gy, Révész P. BONEBRIDGE-implantáció – új lehetőség a csontvezetéses hallásrehabilitáció terén. *Otorhinolaryngologica Hungarica* 2015; 61(2): 15-23.

VII. További közlemények

Somogyvári K, Bakó P, Járjai T, Szigeti N. Szokásostól eltérően készített percutan endoscopos gastrostoma fej-nyakdaganatos betegekben. *Fül, Orr, Gégegyógyászat* 2007; 53 (1):18-23.

Gerlinger I, Bakó P, Szanyi I, Móricz P, Ráth G, Lujber L, Moric K, Pytel J. KTP-lézer stapedotomia Nitinol® piston alkalmazásával. *Fül, Orr, Gégegyógyászat*, 2007; 53 (3): 100-107.

Nyuschal B, Bakó P, Göbel Gy, Ablonczy R, Gerlinger I, Pytel J. Cefprozil / Phoxymethyl-penicilin kezelés összehasonlító vizsgálata gyermek- és felnőttkori akut tonsillo-pharyngitisekben. *Fül, Orr, Gégegyógyászat*, 2007; 53 (4): 168-173.

Gerlinger I, Bakó P, Szanyi I, Móricz P, Ráth G, Lujber L, Moric K, Pytel J. Laser stapedotomy--the modern solution of otosclerotic stapes fixation. Orvosi Hetilap 2007; 148: 2241-2247.

Göbel Gy, Karaiskaki, Bakó P, Mann WJ, Gerlinger I. Külső kerámia tracheastentek alkalmazása tracheomalácia sebészi kezelésében (17 év tapasztalatai a Mainz-i Klinikán). Fül, Orr, Gégegyógyászat, 2008; 54 (2): 57-61.

Gerlinger I, Tóth M, Bakó P, Németh A, Pytel J. KTP-laser stapedotomy with a self-crimping, thermal shape memory Nitinol SMart piston: 1 year follow-up results: how we do it. Clinical Otolaryngology 2008; 33:475-480. (IF: 1.614)

Bakó P, Németh A, Egyed K, Szabadi É, Göbel Gy, Vető F, Pytel J, Gerlinger I. Kétoldali halláscsökkenés, mint fenyegető beékelődés vezető tünete. Esetismertetés Fül, Orr, Gégegyógyászat 2010; 56 (2):102-6

Ráth G, Kereskai L, Bauer M, Bakó P, Bányavölgyi V, Gerlinger I. Should the ossicle be denuded prior to the application of glass ionomer cement? An experimental study on rabbit. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; 269: 773-780. (IF: 1.63)

Ráth G, Katona G, Bakó P, Török L, Révész P, Tóth E, Gerlinger I. Application of ionomer cement onto the stapedial footplate: impact on the perilymphatic aluminum level. Laryngoscope 2014; 124: 541-544. (IF: 2.032)

Gerlinger I, Bakó P, Piski Z, Révész P, Ráth G, Karosi T, Lujber L. KTP laser stapedotomy with a self-crimping, thermal shape memory Nitinol piston: follow-up study reporting intermediate-term hearing. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271: 3171-3177. (IF:1.608)

Ráth G, Gaál V, Bakó P, Révész P, Somogyvári K, Orosz É, Gerlinger I. Glass ionomer cement alkalmazása a stapes talpán: a perilympa alumínium szintjének állatkísérletes vizsgálata. Otorhinolaryngologica Hungarica. 2016; 62(1):

VIII. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Gerlinger Imrének, témavezetőmnek segítő munkáját és aktív támogatását. Nélküle nem valósulhatott volna meg, hogy az értekezés témájául szolgáló állatkísérleteket külföldön sikerült elvégezni. A humán beteganyagon végzett felméréseink az Ő útmutatásának és irányításának égisze alatt valósultak meg.

Emellett Prof. Dr. Pytel Józsefnek, korábbi TDK-témavezetőmnek, és Prof. Dr. Bauer Miklósnak, akik felhívták figyelmemet a hallás élettanának és kórélettanának szépségére. Emellett a Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika dolgozóinak, kiváltképp Dr. Németh Adriennek és Dr. Lujber Lászlónak sokrétű tanácsaikért és támogatásukért.

Köszönet jár a Tübingeni Halláskutató Centrum Regeneratív medicina kutatócsoport összes dolgozójának, Prof. Dr. Hubert Löwenheim-nak, PD. Dr. Marcus Müllernek, Karinának, Mohamednek, Aurelienek, Claudienak, Mirkonak, akik ötleteikkel, precizitásukkal segítették munkámat.