

A percepció nagyothallások kialakulását gyermekkorban és felnőttkorban számtalan középfül eredetű noxa, belsőfül károsodáshoz vezető betegség és központi idegrendszeri támadáspontú kórkép okozhatja. A kutatások során a közép-, és belsőfül eredetű olyan betegségeket vizsgáltuk, amelyek a belsőfül szenzoros elemeinek károsítása miatt szenzoros vagy szenzorineurális halláskárosodással járnak. Ezek a betegségek az otitis media suppurativa acuta, az otitis media suppurativa cholesteatomatosa, az otitis media chronica serosa/mucosa, az otosclerosis, a presbycusis. A percepció nagyothallás rehabilitációjában új klinikai entitás az úgynevezett aktív középfül implantátumok használata, amely kilépett annak kísérleti jellegű alkalmazási köréből és elfogadottá vált. Ezzel kapcsolatos elemzést tettünk közzé. A halló periféria, a Corti szerv külső szőrsejtjeinek szabályozási folyamatait in vivo és in vitro módszerekkel vizsgáltuk. Disztorziós otoakusztikus emissziós kísérleti protokollban új jelenséget írtunk le, amely feltehetően alkalmas szűdővizsgálati módszer lehet a zajérzékenység megállapítására. Tengerimalacokban pedig az olivocochleáris efferens kontroll (a külső szőrsejtek motoros aktivitása hatékonyságának szabályozója) keresztezett és egymásraható pályarendszerének létezését vetettük fel.

A serosus otitis a leggyakoribb, nagyothallást okozó gyermekkori betegség. Előfordulásának prediktív faktorait vizsgáltuk a mastoid sejrendszer térfogatának és nyálkahártya felszínének összefüggésében. Ép halló 40 gyermek és otitis media serosa-ban szenvedő 56 gyermek temporális csontjainak 3 dimenziós CT vizsgálatát végeztük el, melyeket saját fejlesztésű értékelő software-ral elemeztünk. Tisztáztuk, hogy a 3 cm^3 alatti mastoid légtartalom hajlamosít otitis media serosa kialakulására. Egészségesekben ez az érték $5\text{-}10 \text{ cm}^3$ és a mastoid légtartalom a pubertáskor végéig nő [Csákányi et al., 2011]. Matematikailag modelleztük a dobüregi légnyomás szabályozás és gázcsere változását különböző térfogatú dobüregekben, szabályosan működő vagy ledált működésű tuba auditiva mellett. A modellhez adatokat az előző közleményünk szolgáltatott serozus otitises gyermekek temporális csont

légtartalmának CT rekonstrukciói alapján. Bizonyítottuk, hogy radikális mastoidectomia után a radikális üreg csontos obliterációja rosszul működő tuba auditiva esetén is biztosítja a dobüreg elegendő ventilációját (Csákányi et al., közlésre elfogadva).

Az otosclerosis tisztázatlan etiológiájú, hallócsont (stapes) fixációval járó és vezetéssel nagyothallást okozó betegség. Kimutattuk RT-PCR módszerrel, hogy a RELN gén mRNS nem detektálható felnőtt otosclerosisos stapes talpban, noha immunfluoreszcenciával reelin, a gén fehérje terméke, megfigyelhető benne. Ezzel kizártuk a RELN single nukleotid polymorfizmusának feltételezett genetikai szerepét az otosclerosis kialakulásában (Csomor et al., 2012). Kimutattuk aktív otosclerosisban, hogy az osteoprotegerin (az osteoclastok érését gátló fehérje) expressziója szignifikánsan alacsonyabb mint inaktív otosclerosisban (Karosi et al., 2011). Korábbi közleményekben felvetették a COL1A1 és A2 expressziójának zavarát az otosclerosis patomechanizmusában. Szövettanilag igazolt otosclerosisos stapes talp minták COL1A1 és A2 RT-PCR analízisével normális mRNS expressziót találtunk és így kizártuk az I. típusú kollagén szintézisének zavarát otosclerosisban (Csomor et al., 2012). Otosclerosisban kimutattuk, hogy a csont morfogenetikus fehérje 5-ös típusa (BMP5) szerepet játszik a betegség aktív fázisában a BMP 2, 4 és 7 mellett. Inaktív otosclerosisban ezeknek a fehérjéknek az expressziója megszűnik. (Csomor et al., 2012). Az otosclerosis aktív és inaktív fázisainak kialakulásában az osteoclast/osteoblast sejt túlélés és apoptózis egyensúly változásai meghatározóak (Csomor et al., 2010; Karosi és Sziklai, 2010).

Otosclerosisban korábban leírtuk (Szalmás et al., 2010) a kanyaróvírus kötő receptor CD46 variánsok mRNS mintázatát és 4 új otosclerosisra jellemző izoformát találtunk. Az otosclerosisos csont átépülési zavarban a kanyaró keltette gyulladási csont felszívódásnak meghatározó szerepe van. Szövettanilag tipizált otosclerosisos stapes talpakban Western blottal kimutattuk a CD46 fehérjét, bizonyítva a mRNS transzlációját és funkcionálisan intakt jelenlétét (Liktör et al., 2013). Immunhisztokémiai módszerekkel kizártuk a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kóros szerepét otosclerosisban (Liktör et al., 2013). Otosclerosisos betegek High Resolution CT vizsgálatával bizonyítottuk, hogy a stapes talp nem-otosclerosisos és otosclerosisos fixációját az inaktív szakban nem lehet preoperatív stádiumban megítélni. Az otosclerosis diagnózisát csak a stapes talp szövettani vizsgálatával lehet felállítani (Karosi et

al.,2012). Kezelésére terápiás ajánlást készítettünk (Liktor et al., 2013). Ennek fontos eleme a stapes fixáció korai diagnózisa, melyet kanyaró vírus-ellenes IgG titer meghatározásával érhetünk el, és ezt követően TNFalfa inhibitor szisztémás alkalmazása lenne a gátlószer.

Disztorziós termék otoakusztikus emissziós (DPOAE) mérésekkel normál halló felnőtt egyéneknél (n=100) rövid tisztahang impulzussal (5, 10, 30, 300 sec) meghatároztuk az emisszió nagyságát különböző intenzitású hangok alkalmazása mellett 20 dB és 80 dB között. A hangingerlés után átmeneti DPOAE intenzitás fokozódás következett be. A DPOAE intenzitás fokozódás egyénenként különböző frekvencián zajlik és független a hanginger intenzitásától és időtartamától. A legnagyobb DPOAE intenzitás fokozódás 50 dB 10 sec időtartamú hangingerrel váltható ki. Matematikai modellezéssel a jelenséget 2 összetevőre lehetett bontani. A DPOAE fokozódás az efferens neurotransmisszió aktiválódása miatt bekövetkező acetilkolin felszabadulás és következményes külső szőrsejt elektromotilitás fokozódás miatt áll elő. Ez a komponens atropinnal gátolható. Ez ellen hat időben késve a külső szőrsejtek mechanikailag indukált oldalfal merevség fokozódása, amely, mint protektív folyamat csökkenti a külső szőrsejt feedback-et és csökkenti az emisszió fokozódás nagyságát. (Bakk et al., 2013). Ez utóbbi jelenség mértékének meghatározása alkalmas lehet a zajérzékenység becslésére. A zaj okozta nagyothallás szűrővizsgálati modelljeként való felhasználását most állatkísérletben vizsgáljuk. A kísérleti állatok az emberhez hasonló individuálisan különböző domináns frekvenciájú DPOAE választ mutattak. Jelenleg folyik annak elemzése, hogy a zajterhelés miatt kialakuló halláskárosodás ellen van-e protektív hatása a zajkárosodás frekvencia tartományában (3-5 kHz) fellépő fentebb leírt DPOAE válasznak ill. a válasz mértékének.

Tengerimalacokban neuronális tracerekkel jelöltük a n. cochlearisokat mindkét oldalon. A n. cochlearis a modiolus basalis részen lett feltárva és retrográd fluorescens jelzőanyagokkal jelölve. Fluorescein dextran amint használtunk a jobb oldali n. cochlearis jelölésére, míg tetrametilrodamin kristályokat használtunk a bal n. cochlearis jelölésére egyidejűleg. Confocalis laser scanning mikroszkópiával szoros apposíciókat találtunk a kétoldali medialis olivocochlearis neuronok dendritjei között. Ezek a neuronális kapcsolatok

képezhetik az alapját az olivocochleáris efferens rendszer által mediált binaurális facilitációnak (Szabó Z et al., 2011).

Tengerimalacokban kísérletes otitis mediát idéztünk elő intratympanalis lipopoliszacharid injekciójával. Immunhisztokémiai vizsgálattal dekalcinált cochlea keresztmetszeti képein TNF alfa I. és II. receptor típusok megjelenését követtük. Egészséges tengerimalac cochleában TNFalfa receptorok nem fejeződnek ki. Otitis media során a cochleobasalis stria vascularisban mind az I. mind a II. típusú receptor kifejeződött. A külső és belső szőrsejtek nem mutattak receptor expressziót. Mindezek bizonyítják, hogy a középfül gyulladásos folyamataiban TNFalfa bekerül a belsőfülbbe, valószínűleg a kerekablak membránon keresztül és ott receptorai expresszióját indukálja a stria vascularisban. Ez a nyugalmi kálium áram (melynek hang hatására történő modulációja a receptor áram) nagyságának csökkentése révén okozhat percepciós nagyothallást. Tisztázásra szorul, hogy milyen strialis sejtpopulációk funkcióromlása lehet a következménye a TNFalfa receptor expresszióinak (közlésre előkészítve).

Percepciós nagyothalló betegek válogatott csoportjának rehabilitációját un. középfül implantációval oldottuk meg. Összehasonlítottuk 7 beteg hallásjavulásának mértékét Vibrant Soundbridge (Med-El, Innsbruck) implantációja után valamint un. nyitott illesztésű hallókészülék alkalmazása esetén. Magas hangok hallásában (4 és 8 kHz) a Vibrant Soundbridge (Med El, Ausztria) szignifikánsan jobb tisztahang küszöbértékeket ér el, mint a nyitott illesztésű hallókészülék (Sziklai et al.,2011).

Időskori fülzúgásban szenvedő betegek (n=40) placebo kontrollált pramipexol (dopamin agonista) kezelésével meggyőző eredményt értünk el. A változást electrocochleográfiával, Tinnitus Handicap Inventory-val és tinnitometriával követtük. Az emelkedő majd csökkenő dozisban adott készítmény szignifikáns javulást eredményezett ill a betegek 20%-ában megszüntette a tinnitust (Sziklai et al., 2011).

A középfülgyulladás előidézésében és fenntartásában meghatározó szerepe van az orrüregi, nasopharyngealis és tuba auditiva nyálkahártya felszínén kialakuló bakteriális biofilmnek. Bebizonyítottuk, hogy krónikus rhinosinusitisben az orrüregi nyálkahártyát kiterjedt bakteriális biofilm fedi (Tóth et al., 2011).

Ennek kimutatására új, noninvazív módszert vezetünk be, az optikai koherencia tomográfiát (Toth et al., 2012). Az orrnyálkahártyában biofilm jelenlétekor TNFalfa I és II receptor volt kimutatható. Biofilm jelenlétének hiánya esetén csak TNFalfa receptor II típus van jelen, amely a gyulladásos folyamat kontrollját jelzi (Karosi et al., 2012). Bebizonyítottuk, hogy krónikus rhinosinusitisben az orrüregi nyálkahártyát fedő biofilm alatt a CD209 expresszáló dendritikus sejtek száma szignifikánsan megnő. A biofilm gyöngíti az antigén prezentációt és a következményes immunválaszt (Karosi et al., 2013). Intranazalis steroid kezeléssel a biofilm vastagsága nem volt csökkenthető (Csomor 2013). Alacsony frekvenciájú ultrahang kezeléssel viszont a biofilmet elimináltuk krónikus rhinosinusitisben szenvedő betegek orrpolipjainak felszínéről, in vitro (Karosi et al., 2013). A krónikus rhinosinusitisben a biofilm miatt megváltozott immunválasz (lédált antigén prezentáció) összefügghet a dobüregi immunválasz gyengeségével, amely krónikus szerózus ill. purulens otitist okoz. Korábbi vizsgálatainkkal összhangban a szerózus fülvályadéokban általunk elsőként leírt humán boca virust (Lauhio et al., 2012) az eltávolított adenoidokban is megtaláltuk, amely így vírus rezervoár szerepű és a rajtuk képződő biofilm maszkolja az immunrendszer előtt (Szalmás et al., 2013).

Cholesteatomás gennyes középfül gyulladásban kvantitatív PCR-ral meghatároztuk a cMyc proto-onkogén expresszióját a cholesteatoma matrixban és összehasonlítottuk atheromás cysta fallal. A két betegség között az a különbség, hogy az atheroma nem csontos környezetben növekszik szemben a cholesteatomával. A cholesteatomában (epidermális cysta a dobüregben) a cMyc expresszálódik, atheromában nem. A cholesteatoma keratinocitái valószínűleg gyulladásos mediátorok hatására válnak agresszív természetűvé és csont rezorpciót okozóvá (Palkó et al., közlésre elfogadva).

Irodalomjegyzék

1. Csakanyi Z, Katona G, Josvai E, Mohos F, Sziklai I (2011).: Volume and surface of the mastoid cell system in otitis media with effusion in children: a case-control study by three-dimensional reconstruction of computed tomographic images. *Otol Neurotol.* 32(1):64-70.

2. Csakanyi Z, Katona G, Konya D, Mohos F, Sziklai I (2013) Middle ear pressure regulation revisited: the relevance of mastoid obliteration. *Otol Neurotol* (közlésre elfogadva)
3. Csomor P, Sziklai I, Liktör B, Szabó L, Pytel J, Jóri J, Karosi T.(2010): Otosclerosis: disturbed balance between cell survival and apoptosis. *Otol Neurotol*. 31(6):867-74
4. Csomor P, Sziklai I, Karosi T.(2012): Controversies in RELN/reelin expression in otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 269(2):431-40.
5. Csomor P, Liktör B, Liktör B, Szekanecz Z, Sziklai I, Karosi T. (2012) Expression of bone morphogenetic protein 2, 4, 5, and 7 correlates with histological activity of otosclerotic foci. *Acta Otolaryngol*
6. Csomor P, Liktör B, Liktör B, Sziklai I, Karosi T. (2012) No evidence for disturbed COL1A1 and A2 expression in otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 269: 2043-51.
7. Karosi T, Sziklai I (2010).: Etiopathogenesis of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 267(9):1337-49.
8. Karosi T, Csomor P, Szalmás A, Kónya J, Petkó M, Sziklai I.(2011): Osteoprotegerin expression and sensitivity in otosclerosis with different histological activity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 268(3):357-65.
9. Karosi T, Csomor P, Sziklai I. (2012) Tumor necrosis factor- α receptor expression correlates with mucosal changes and biofilm presence in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.. *Laryngoscope* 122:504-10.
10. Karosi T, Csomor P, Sziklai I.(2012) The value of HRCT in stapes fixations corresponding to hearing thresholds and histologic findings.*Otol Neurotol*.33:1300-7..
11. Karosi T, Csomor P, Hegyi Z, Sziklai I. (2013) The presence of CD209 expressing dendritic cells correlates with biofilm positivity in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2455-63.
12. Karosi T, Sziklai I, Csomor P. (2013) Low-frequency ultrasound for biofilm disruption in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: in vitro pilot study. *Laryngoscope*. 123:17-23.
13. Karosi T, Csomor P, Hegyi Z, Sziklai I. (2013) The presence of CD209 expressing dendritic cells correlates with biofilm positivity in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2455-63.
14. Lauhio A, Rezes S, Tervahartiala T, Sziklai I, Pitkäranta A, Sorsa T (2012).: Matrix metalloproteinase-8/collagenase-2 in childhood otitis media with effusion. *Ann Med*. 44(1):93-9.

15. Liktó B, Csomó P, Szász C, Sziklai I, Karosi T. (2013) No evidence for the expression of renin-angiotensin-aldosterone system in otosclerotic stapes footplates. *Otol Neurotol* 34: 808-15
16. Liktó B, Csomó P, Karosi T (2013) Detection of otosclerosis-specific measles virus receptor (cd46) protein isoforms. *ISRN Otolaryngol* 2013: 479482
17. Liktó B, Szekanecz Z, Batta TJ, Sziklai I, Karosi T. (2013) Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 270:793-804.
18. Palkó E, Penyige A, Póliska S, Csákányi Z, Katona G, Karosi T, Helfferich F, Sziklai I (2013) The c-MYC proto-oncogene expression in cholesteatoma, *Biomed Res Int* (közlésre elfogadva)
19. Szabó Z, Bácskai T, Deák Á, Matesz K, Veress G, Sziklai I. (2011): Dendrodendritic connections between the cochlear efferent neurons in guinea pig. *Neurosci Lett.* 31;504(3):195-8.
20. Szalmás A, Kónya J, Sziklai I, Karosi T. (2010): Detection and identification of CD46 splicing isoforms by nested RT-PCR. *Methods Mol Biol.*;630:83-95.
21. Szalmás A, Papp Z, Csomó P, Kónya J, Sziklai I, Szekanecz Z, Karosi T (2013) Microbiological Profile of adenoid hypertrophy correlates to clinical diagnosis in children *Biomed Res Int* 2013:629607
22. Sziklai I, Szilvássy J, Szilvássy Z. (2011): Tinnitus control by dopamine agonist pramipexole in presbycusis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Laryngoscope.* 121(4):888-93.
23. Sziklai I, Szilvássy J (2011) Functional gain and speech understanding obtained by Vibrant Soundbridge or by open-fit hearing aid. *Acta Otolaryngol.* 131:428-33.
24. Tóth L, Csomó P, Sziklai I, Karosi T (2011). Biofilm detection in chronic rhinosinusitis by combined application of hematoxylin-eosin and gram staining. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 268(10):1455-62
25. Tóth L, Vajas A, Csomó P, Berta A, Sziklai I, Karosi T. (2012) Optical coherence tomography for biofilm detection in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 270:555-63.