

Adenoide vegetasjoner hos pasienter med cystisk fibrose

Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet Universitetet i Oslo



2009

Stud. med. Caroline Bandlien kull H-04 og stud. med. Shifteh Omrani kull V-04

Veileder: Dr. med. Heidi Beate Eggesbø,

Radiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Aker

Innhold

Abstract.....	3
Bakgrunn	3
Cystisk fibrose	3
Introduksjon/ historie	3
Patofysiologi.....	4
Kliniske manifestasjoner	4
Diagnostikk.....	6
Adenoide vegetasjoner	6
Innledning	8
Materiale og metode	8
Materiale.....	8
CF gruppen	8
Kontroll måling.....	9
Metode:	9
Målinger utført:.....	10
Statistiske analyser	12
Resultater.....	13
Diskusjon.....	15
Referanser	20

Abstract

Purpose: To evaluate the occurrence of adenoids in patients with cystic fibrosis (CF) compared to a non-CF population.

Material and Method: Sixty five CF patients (mean 13,7 years, range 4-25 years), F/M: 25/40 and 100 control patients (mean 14,3 years, range 3-25 years), F/M: 46/54 were included in this retrospective study. CF patients were grouped according to number of confirmed CF-mutations (CF-0=13, CF-1=15, CF-2=37). CT scanograms were evaluated with respect to 10 different measurements (M1-M10) in the epipharynx.

Results: The frequency of adenoids in CF patients was not statistical different from the non-CF group. Further, the size of the adenoid and the air filled lumen in the epipharynx were not statistical different in the two groups. The age of the patient was the only factor that demonstrated significance.

Conclusion: CF patients do not show higher frequency of adenoids than a non-CF population. When adenoids are demonstrated in CF patients, they have the same size with respect to age than in non-CF patients.

Bakgrunn

Cystisk fibrose

Introduksjon/ historie

"Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. He is bewitched and soon must die." Det folkloriske ordtaket fra Nord-Europa tidlig på 1400-tallet er den eldste referansen man kjenner for den genetiske sykdommen som i dag kalles cystisk fibrose (CF) (1). CF er den vanligste autosomale recessive sykdommen hos kaukasiere, med en insidens på 1/2000-3000 (2,3) i Europa. I Norge lever det i dag ca 270 pasienter med CF, og 60 % av disse er over 18 år (4).

Til tross for at sykdomstilstanden hadde vært kjent i lange tider, ble CF først beskrevet som et klinisk syndrom av Andersen i 1938 som viste hvordan utførselsgangene i pankreas var cystisk utvidet (5). Dette ga opphavet til navnet cystisk fibrose. Mer enn 50 år senere, i 1985, identifiserte Tsui et. al. mutasjonen i det som ble kalt "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR) genet som årsak til CF (6,7,8). CFTR genet er lokalisert til den lange arm av kromosom 7 (9,10). Den vanligste mutasjonen er en delesjon av phenylalanin i posisjon 508 på CFTR kalt F508del (6,7,8). Denne mutasjonen finnes hos ca 70 % av pasientene med CF, men frekvensen varierer med etnisitet (6,11,12). På Færøyene sees denne mutasjonen hos 100 % av de med CF, mens det bare er 18 % i Tunisia som har den. De fire vanligste mutasjoner etter F508del er G542X, G551D, W1282X og N1303K. Hver av disse står for ca 1-2,5 % av CF mutasjonene (13,14). Hele 1600 mutasjoner i CF genet er senere identifisert (11).

Avhengig av mutasjonstype kan mutasjon i CF genet resultere i redusert mengde av CFTR protein, nedsatt transport av proteinet til plasmamembranen eller en dysfunksjonell kloridkanal (15). CFTR proteinet er lokalisert i epitel membraner i svettekjertler, bukspyttkjertel, lever, tynntarm, tykktarm,

lunger, nese slimhinne og spyttkjertler, hvor det fungerer som en kloridkanal (16). Dette forklarer at de kliniske manifestasjoner først og fremst kommer fra eksokrine kjertler.

Patofysiologi

Selv om det er flere tiår siden man klonet CF genet er patogenesen fortsatt ikke fullt ut forstått,. Det er enighet om at mutasjoner av CFTR hindrer normal ionetransport over epitelmembranen, men hvordan dette fører til det sykdomsbildet man ser er fremdeles uklart (17). Det er dessuten stor variasjon i det fenotypiske uttrykket hos personer med cystisk fibrose. De kliniske manifestasjoner av CF kan variere fra klassisk alvorlig med pankreas insuffisiens og lungesykdom med tidlig manifestasjon, til mye mildere former med enkeltorgan sykdom og sen manifestasjon (18). De fleste eksokrine kjertler er påvirket og skiller ut et abnormt seigt mukus, som stopper igjen kjertler og utførsels ganger i ulike organer, som igjen er assosiert med en progressiv ødeleggelse av det aktuelle organet (19).

Kliniske manifestasjoner

Øvre og nedre luftveier

En defekt i CFTR nedsetter den epiteliale klor sekresjonen og natrium hyperabsorpsjonen. Utilstrekkelig hydrering av det trakeobronkiale epitelet fører til at den mukociliære transporten i luftveiene hemmes. Sputum blir tykt, inntil 30-60 ganger mer viskøst enn normalt. Dette hemmer igjen ciliefunksjonen som pisker mukus ut mot åpningene. Retensjon av mukus i bihuler og nedre luftveier øker bakterieveksten. Dette utløser en syklus av gjentatte / kroniske infeksjoner, forbundet med uttalt nøytrofil inflammasjon (19). Dette gjør at CF pasienter er predisponerte for kroniske infeksjoner fra bakterier som Staphylococcus aureus, Hemophilus influenza, Pseudomonas aeruginosa og Burkholderia cepacia (20,21). Radiologisk påvises bronkieektasier, mukusplugg og fibrose ved høyoppløselighets CT (HRCT) av lungene (22,23).

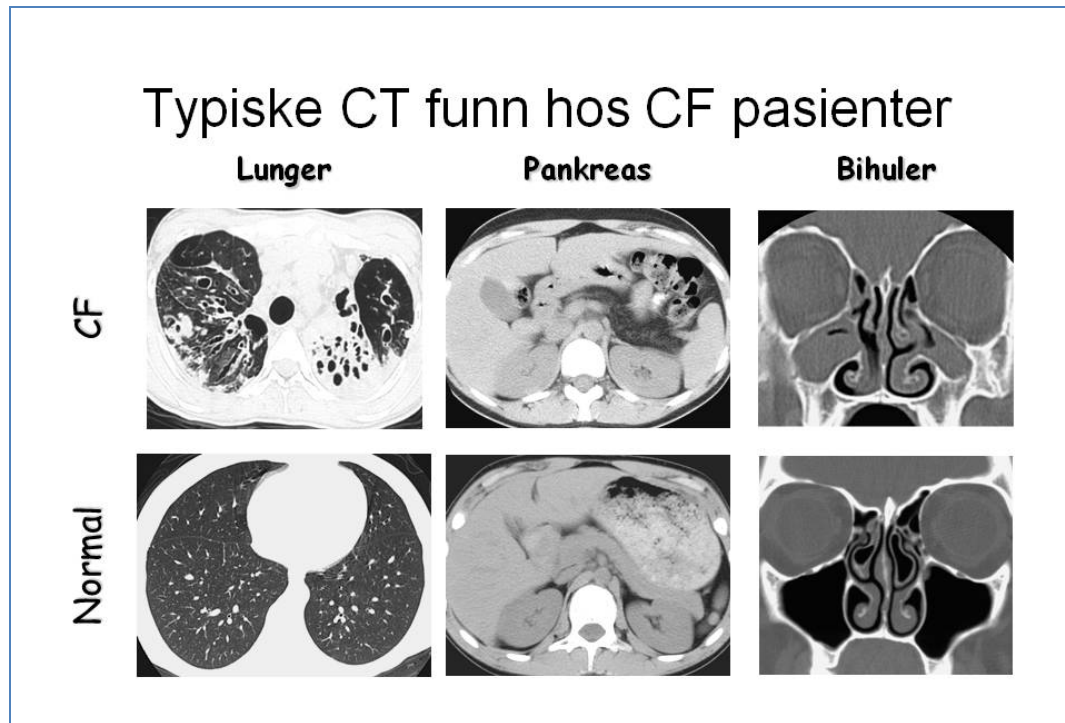
Kliniske manifestasjoner er kronisk produktiv hoste, nedsatt fysisk yteevne og vedvarende infeksjoner med typiske CF bakterier.

Karakteristiske funn ved CT bihuler små bihuler med fravær av pneumatiseringsvarianter, typiske betennelsesmønstre som f. eks kronisk sinusitt med nesepolypper og uttalte fortetninger i maxillarsinus som gjør at maxillarsinus buker inn i nesekaviteten og fører til redusert luftpassasje (24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34). Kronisk infeksjon i bihuler med utvikling av polypper, er en tilstand som sjeldent sees hos friske barn (19).

Pankreas

Pankreas har både eksokrin og endokrin funksjon. Eksokrin pankreas insuffisiens har blitt rapportert hos 85 % av CF pasienter (35). Patofysiologisk ser man en tilstopping av pankreas gangene, fordi pankreas saften som produseres er hyperviskøs. Dette hindrer fordøyelsesenzymene i å nå tynntarmen. Resultatet er malabsorpsjon av karbohydrater, proteiner og fettløselige vitaminer. Dette kan igjen gi dårlig ernæringsstatus og mangelfull vekst (36) om man ikke behandler med pankreasenzym i tablettform. Samtidig får man en progressiv ødeleggelse av pankreas acini på grunn av autoaktivering av fordøyelses enzymer (37). Acini erstattes av fettvev og fibrose, som fører til en enda dårligere eksokrin funksjon. Denne prosessen starter allerede in utero, og pankreas insuffisiens sees når 85-90 % av funksjonen er tapt (5,38,39).

Tap av den endokrine funksjonen starter vanligvis senere og fører til utvikling av CF relatert diabetes (CFRD). Gjennomsnittsalder ved debut er vanligvis 18-21 år (40,41,42). Ulike studier viser ulik insidens og prevalens av CFRD, men alle studiene viser økende tendens med økende alder. En studie utført i Danmark hvor pasienter med CF ble testet med glukosebelastning hvert år viste at 50 % av CF pasienter over 30 år hadde CFRD (43).



Figur 1 Typiske CF manifestasjoner i lunger, pankreas og bihuler.

Lever og galleblære

Den vanligste manifestasjonen av CF i leveren er fettlever, og finnes hos 30 % av CF pasienter i alle aldre (35). Årsaken antas å være en konsekvens av sykdomsprosesser utenfor leveren. Faktorer som malabsorpsjon, insulin resistens og medisin bivirkninger antas å spille en rolle (35, 44,45). Fokal biliær cirrhose skyldes den økte viskositeten av galle, og er en direkte følge av den underliggende gendefekten. Dette gir plugging av intrahepatiske galleganger og resulterer i fokale områder med cirrhose. Over tid vil større og større områder av leveren involveres og gi en fullt utviklet biliær cirrhose med utbredt leveraffeksjon (46,47). Det kliniske bildet vil da vise knutete lever (pga cirrhosen), splenomegali og ascites.

GI tractus

Mekonium ileus er ofte den tidligste manifestasjonen og forekommer hos 6-20 % av alle nyfødte som har CF. Tilstanden skyldes akkumulering av svært viskøs mekonium i tynntarmen og viser seg ved manglende avføring innen 48 timer etter fødselen (46). Hos 10-15 % av ungdommer og voksne med CF sees en lignende tilstand kalt 'distal intestinal obstruction syndrome' (DIOS) (49,50).

Infertilitet

Menn med CF er infertile pga obstruktiv azospermi, som skyldes manglende utvikling av vas deferens (51,52,53,54). Kvinner med CF har normalt utviklede reproduksjonsorganer, men kan allikevel ha noe redusert fertilitet pga seigt mukus i cervikalkanalen (55).

Diagnostikk

Som regel fremviser barnet en eller flere av de ovenfor nevnte kliniske manifestasjonene. De dominerende symptomene hos barn er som regel kronisk produktiv hoste i kombinasjon med steatoré og "failure to thrive". En positiv familie historie er dessuten svært informativ. Den klassiske diagnostiske triaden består av en positiv svettelest (Cl >60mmol/L), luftveisinfeksjoner og eksokrin pankreas sykdom (48,56,57).

I de senere år er det blitt mer vanlig å diagnostisere CF ved hjelp av kliniske symptomer. Laboratorie prøver eller andre tilleggsundersøkelser benyttes for å bekrefte diagnosen. Påvisning av CFTR-dysfunksjon kan gjøres på flere måter. Svetteiontoforese er den vanligste og letteste metoden (58,59). Man kan dessuten utføre en genotyping, dette er noe mer problematisk da det eksisterer rundt 1600 ulike mutasjoner (6, 11). En siste metode er måling av bioelektriske abnormiteter ved direkte måling av CFTR funksjon i neseepitelet, men dette gjøres ikke i Norge (60-61). Nyere forskning viser at CT av bihuler også kan benyttes til diagnostisering av CF (30,62).

Oppsummert er CF karakterisert ved (63):

- Kroniske bakterielle infeksjoner i luftveier
- Kroniske bakterielle infeksjoner i bihuler
- Eksokrin pankreas insuffisiens
- CF relatert diabetes
- Fettlever og biliær cirrhose
- Mekonium ileus hos nyfødte
- Distal tarm obstruksjons syndrom (DIOS) hos voksne
- "Failure to thrive"
- Infertilitet hos menn
- Nedsatt fertilitet hos kvinner

Adenoide vegetasjoner

Adenoide vegetasjoner dannes ved en fysiologisk hyperplasi av tonsilla pharyngea i barnealderen (64). Sammen med tonsilla lingualis, tonsilla palatina samt sidestrengene danner denne Waldeyers ring (65). Adenoiden omtales ofte i flertall, men består kun av ett organ. Den er lokalisert på bakre vegg av nasopharynx, og består av fire eller fem vertikale folder, der de mest laterale ligger nær inngangen til tuba auditiva. Den har en tynn bindevevskapsel, og er kledd med ciliert pseudolagdelt sylinderepithel og er infiltrert med lymfoide follikler. Utviklingen av tonsilla pharyngea starter i 3. svangerskapsmåned med en subepitelial infiltrasjon av lymfocytter inn i posteriore nasopharynx. Den er fullt utviklet i løpet av 7. svangerskapsmåned (66).

Waldeyers ring er en del av det mukosa assosierte lymfoide vev (MALT). Denne fungerer som et førstelinjeforsvar både for luftveiene og GI-traktus. Det spesialiserte plateepitelet i foldene og kryptene i adenoiden og tonsillene samler antigener fra luft og mat for immunprosessering. De immunologiske strukturene i tonsillene og adenoiden består histologisk av fire deler; retikulært kryptepitel, det ekstra follikulære rom, mantel sone og germinal senter. Membran celler og antigen presenterende celler transporterer antigener gjennom epitel laget og presenterer dem for T-hjelp celler. Når tilstrekkelig antigen er presentert, fører dette til en stimulering av B celler i germinal sonen av lymfepillikelen, som videre differensierer og produserer antistoffer. Tonsillene og adenoiden produserer for det meste sekretorisk IgA som transporteres til overflaten og gir lokal immunitet (67,66).

Kort tid etter fødsel koloniseres tonsilla pharyngea med antigener. Den immunologiske aktiviteten som da oppstår, fører til en hyperplasi av vevet og adenoiden dannes. Hyperplasien utvikles gradvis, og når et maksimalt nivå rundt 7-10 års alder for så gradvis å atrofiere (68,69). Andre faktorer som kan ha betydning for utviklingen av adenoiden er arvet og allergi. Adenovirus kan hyppig dyrkes fra vev fjernet ved adenotomi, men betydningen av dette er ikke klarlagt (70,64).

Symptomene på forstørret adenoid kan være mekaniske, infeksjøst betinget eller allmenne (71). Blokkering av choana kan føre til nasal obstruksjon. Dette gir symptomer som nasal stemme (rhinolalia clausa), munnpusting og problemer med spising. Mange vil også ha urolig nattesøvn og barnet snorker. Okklusjon av tubeostiene kan gi nedsatt hørsel på grunn av undertrykk i mellomøret. Barn med adenoide vegetasjoner er mer utsatt for sekretorisk otitt og suppurativ media otitt, det siste på grunn av oppadstigende infeksjoner fra en infisert adenoid. Det er også en økt tendens til rhinitt, sinusitt og hoste. Ved infeksjon av adenoiden vil man finne forstørrede lymfeknuter på halsen og i nakke-regionen. Allmennsymptomer vil dels skyldes nasal stenose, dels gjentatte infeksjoner (64).

Kliniske funn ved undersøkelse av barn med forstørret adenoid er nasal stemme og et typisk adenoid utseende. Det adenoide utseende er kjennetegnet ved et langt ansikt med måpende, slitent uttrykk. Midtansiktet er flatt med dilaterte og flate nasolabiale folder, og barnet har mørke ringer under øynene. Overleppen er smal og ganen er høytstående og buet. Den nedsatte luftstrømmen i nesene påvirker de muskulære vektorene, slik at forholdet mellom maxille og mandibel forandres (72,73,74,75). Andre kliniske funn er synlige adenoide vegetasjoner under bakkanten av den bløte gane ved inspeksjon i pharynx. Dette ser man bare i ekstreme tilfeller, og vil forstyrre bevegelsene av den bløte gane. Ved fremre rhinoskopi kan man til tider se det adenoide vevet. Ellers sees de adenoide vegetasjoner ved bakre rhinoskopi som kløftede masser som dekker toppen av bakre vegg av rhinopharynx, en del av choana samt eventuelt tubeostiene (64). Få av disse undersøkelsene tolereres av barn, derfor er det vanlig å bruke røntgen (rtg epipharynx) eller CT for å verifisere diagnosen. Alternativt kan man palpere adenoiden i narkose.

Mål for behandling av adenoide vegetasjoner er symptombedring, forhindre sekundær media otitt og normalisere utviklingen av tale og språk. Av konservativ behandling kan man i perioder gi avsvellende nesedråper/spray, en sjelden gang kan det være indikasjon for antibiotika, intranasale steroider kan forsøkes. Av kirurgisk intervensjon gjøres adenotomi. Dette gjøres vanligvis i 3-10 års alder. Absolutte indikasjoner for kirurgi er obstruktiv søvn apnoe syndrom (OSAS), "failure to thrive"

og unormal dentofacial vekst. Relative indikasjoner er øvre luftveis obstruksjon, dysfagi, taleforstyrrelser, halitosis, media otitt og gjentagende rhinosinusitt eller adenoiditt. Disse indikasjonene er diskutabile, og effekten av kirurgi er usikker (76,77,78,79). Ved milde plager velger man ofte en avventende holdning. Kontraindikasjoner for kirurgi er hemoragisk diatese, akutt infeksjon, nakkeinstabilitet og velopharyngeal insuffisiens som ved ganeseglpårese, ganespalte eller splittet uvula. Adenotomi gjøres vanligvis ambulant. Det utføres i generell anestesi med pasienten i ryggeleie. Et adenotom føres gjennom munnhulen opp bak den bløte gane og adenoiden skrapes blindt fra nasopharynx veggen (64). Nyere operasjonsteknikker bruker diatermi, laser eller radiobølgebehandling for å fjerne adenoiden. Komplikasjoner til adenotomi er etterblødning, akutt media otitt og taleforstyrrelser med rhinolalia aperta.

Innledning

Barn med CF er ofte plaget med øvre luftveis symptomer (19). Årsakene til disse er hovedsakelig gjentatte sinusitter og nasal polypose (80,81). Dette gir symptomer i form av nasal obstruksjon, purulent nasal sekresjon, smerter, snorking og anosmi. En forstørret adenoid kan gi tilsvarende symptomer, men det finnes ingen tidligere studier, så vidt vi vet, som tar for seg adenoide vegetasjoner som mulig årsak til symptomene fra øvre luftveier hos barn med CF. Oppadstigende infeksjoner fra en forstørret adenoid kan gi media otitt. Sammenliknet med hyppigheten av andre øvre luftveisinfectionsjoner, har barn med CF sjelden media otitt (82).

Enkelte sykehus i Norge utfører adenotomi på CF barn som er mye plaget med øvre luftveisinfectionsjoner med det formål å bedre livskvaliteten/symptomer.

Hensikten med denne retrospektive studien var å se på frekvensen og størrelsen av adenoide vegetasjoner hos barn med CF sammenlignet med en kontrollgruppe. Dette ble gjort ved å studere CT scanogram av de ulike gruppene. Vår hypotese var at barn med CF har større og hyppigere adenoide vegetasjoner enn pasienter som ikke har CF.

Materiale og metode

Materiale

CF gruppen

Denne studien inkluderer 65 CF pasienter registrert ved Norsk Senter for Cystisk Fibrose fra 1993 til 1999, som har gjennomgått en rutinemessig CT undersøkelse av bihuler. Alder 4-25, gjennomsnitt 13,7 år, K/M: 25/40. Materialet var opprinnelig på 116 pasienter, de uten avfotografert scanogram eller med alder over 25 år ble ekskludert.

CF pasientene ble diagnostisert på grunnlag av genotyping, svettetest og kliniske funn assosiert med CF (83, 56, 57). Pasientene inkludert i studien ble testet for opp til 34 av de vanligste CF mutasjonene blant Kauasiere (11). Eks: F508del, den typiske nordiske mutasjonen 394delTT, 4005+2T-C, R117C og 30 andre mutasjoner (84,85,86). Disse ble testet ved hjelp av OLA Cystic Fibrosis Assay Kit (Perkin-Elmer Applied Biosystem). Videre ble CF pasientene delt inn i undergrupper på bakgrunn av antall CF mutasjoner: CF-0=13, CF-1=15 og CF-2=37. Antall CF mutasjoner sa lite om sykdommens alvorlighetsgrad, men var et mål på om sykdommen var genetisk verifisert (CF-2), eller om diagnosen

var basert på svette test og kliniske funn alene (CF-1, CF-0). Svetteiontoforese ble utført på de fleste av pasientene som ledd i diagnostiseringen. Det kommer ikke frem av journalene til disse pasientene hvilken verdi som ble satt for å verifisere diagnosen. De kliniske funn som lå til grunn for diagnosen var kroniske øvre og nedre luftveisinfectionsjoner, pankreasinsuffisiens og mannlig sterilitet.

Diagnostisering av CF kan være en utfordring, og overdiagnostisering er rapportert (87,88,89). CF er en autosomal recessiv sykdom, og krever derfor to mutasjoner for å bekrefte diagnosen. Diagnosen hos pasientene i CF-1 og CF-0, med en eller ingen påviste mutasjoner, er derfor usikker. Disse kan enten være feildiagnostisert eller ha en eller flere av de andre ca 1600 mutasjonene, som det ikke er testet for i denne studien. Derfor er funnene analysert separat for de tre ulike gruppene.

En del av pasientene hadde gjennomgått bilateral fremre endoskopisk bihule kirurgi før CT undersøkelsen. De ulike prosedyrene var midtre meatal antrostomi, ethmoidektomi og polypektomi. Hovedindikasjonen for kirurgi var nasal obstruksjon og nasalt sekret ved sinonasal polypose. Bihule kirurgien innebar ikke sphenotomi, fjerning av concha bullosa eller Haller celler hos noen av pasientene. Det fantes ingen opplysninger om noen av pasientene hadde gjennomgått adenotomi.

Kontrollgruppen

Kontrollgruppen bestod av 100 pasienter, alder 3-25år (gjennomsnitt 14,3 år), K/M: 46/54. Disse hadde utført CT caput ved nevrologisk avdeling, Rikshospitalet for annen patologi enn inflammatorisk bihulesykdom, i perioden 01.01.08-15.01.09. Utvalget ble alders korrelert med CF gruppen.

Eksklusjonskriterier for kontrollgruppen:

- Intuberte pasienter.
- Pasienter med nasogastrisk sonde.
- Tegn på ØLI, som slimhinnefortykkelse i maxillar sinus. Da vi kun så på scanogrammet på hver pasient, var dette vanskelig å vurdere.
- Pasienter operert i bihulene. Dette var også vanskelig å vurdere uten coronal snitt.
- Tydelig rotert hode på scanogram.
- Dårlig kvalitet på scanogram.
- Bilder som sluttet cranialt for den bløte gane og skallebasis ikke var med.

Metode:

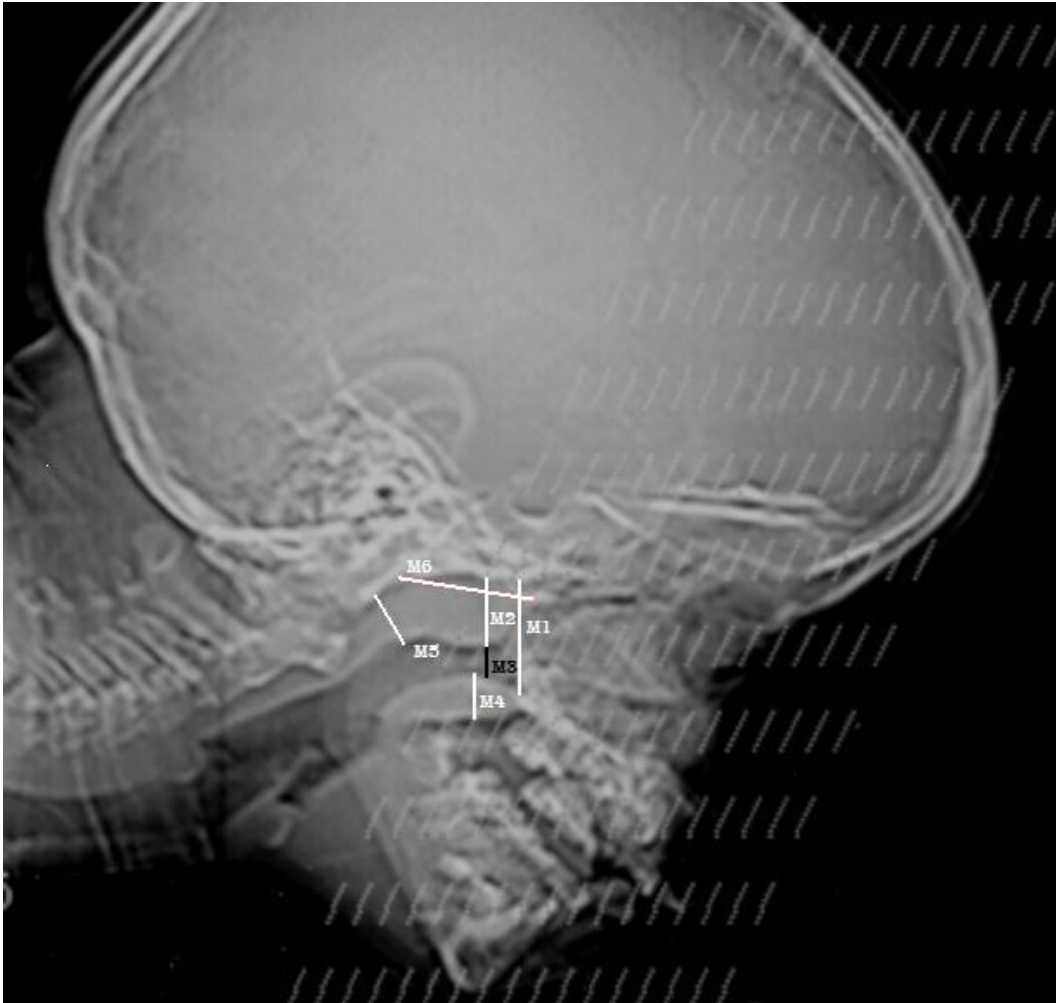
CT bildene av CF pasientene ble tatt med en Toshiba X-press spiral CT maskin. Coronal scanning ble gjort med pasienten liggende på magen. Bildene ble tatt så vinkelrett på den harde gane som mulig, med 5 mm tykke snitt, fra glabella til bakre del av den pneumatizerte sphenoidal sinus. Bildene ble skannet inn med Vidar System Corporation SierraPlus og lagt over i Siemens PACS (Picture Archiving and Communication System).

Alle målingene ble utført på PACS arbeidsstasjon, Radiologisk avdeling, Aker universitetssykehus. CT scanogrammene ble kalibrert svarende til kalibreringslinjen. Når denne manglet ble snittlinjene (5 mm avstand) på scanogrammet benyttet. Det ble målt opp 10 linjer og kalibrert til 5 cm.

Kontrollgruppen ble scannet i ryggleie med en CT maskin fra GE Healthcare. Målingene på scanogrammene ble utført med Sectra PACS.

Målinger utført:

10 ulike parametre (M1-M10) ble vurdert på CT scanogrammene.



Figur 2 CT scanogram av pasient med tydelig adenoid vegetasjon, påført målene M1-M6.

M1:

Avstanden fra overgangen hard til bløt gane (pterygomaxillære punkt) opp til skallebasis, trukket som en linje parallelt med skallebasis ad modum Johannesson (90). Avstanden fra overgangen hard til bløt gane vinkelrett opp til denne linjen ble målt basert på modifisert metode til Sørensen (91).

Vår hypotese var at det ikke ville være noen forskjell mellom gruppene på dette målet. Vi forventet kun at målet skulle øke med alder (92).

M2:

Høyden av adenoiden målt på det tykkeste, fra skallebasis og ned til luftførende lumen, målt parallelt med M1, jmf Fujioka et al. (93). Bakre begrensning for mål av adenoid tykkelse, ble satt til ca 1,5 cm bakenfor sella tursica. Selv om vevet bak dette området virket tykkere i noen tilfeller, ble det ansett å være retropharyngealt vev og ikke adenoid. På enkelte av bildene hadde adenoiden en slik form, at målet av tykkelsen ikke sammenfalt med en parallell linje til M1, i disse tilfellene ble målingene gjort i den vinkelen adenoiden var tykkest. Dette gjaldt bare CF gruppen. I kontrollgruppen tilstrebet vi å gjøre målingen så parallelt med M1 som mulig. I de tilfellene der det ikke var en tydelig adenoid, men kun en synlig slimhinne, ble denne målt. Der det ikke var synlig slimhinne, ble dette målet oppgitt til å være null.

Normalt øker adenoiden i størrelse fra fødsel og frem til 7-10 års alder, for så å avta igjen. Vi forventet derfor å finne en økning i M2 frem til denne alderen. Vi forventet også vi å finne at M2 ville øke med økende antall CF mutasjoner.

M3:

Minste luftførende lumen, målt som korteste avstand fra adenoiden til den bløte gane, jmf Mc Namara's line(94). Dette målet sammenfalt ikke alltid med en parallell linje til M1, men ble konsekvent målt der hvor det var smalest. Bakre begrensning for dette målet var 1,5 cm bak bakre begrensning av sella turcica.

Vår hypotese var at M3 ville øke med alder og reduseres med økende antall mutasjoner.

M4:

Tykkelsen av bløte gane, målt ca en cm bak enden av harde gane (95).

Vi ville finne ut om det var en gruppe forskjell på dette målet.

M5:

Tykkelsen av bløtvev retropharyngealt, målt fra skallen og frem til luftførende lumen.

Vi ville finne ut om det var en gruppeforskjell på dette målet.

M6:

Lengden av adenoiden, definert ved å trekke en linje som følger konveksiteten av adenoiden på hver side opp til skallebasis. Lengden måles mellom de to punktene som treffer skallebasis. I noen tilfeller var konveksiteten så svak at det var vanskelig å avgjøre hva som var adenoid og hva som var bløtvev i det parapharyngeale rom. I disse tilfellene ble det ikke gjort målinger av adenoidens lengde, og målet ble satt til null.

M7:

Beskrivelse av adenoidens form, delt i to undergrupper; konveks og sammenhengende. Konveks adenoid bulte ut i luftførende lumen, men bakre begrensning gikk i ett med retropharyngealt vev. Sammenhengende hadde svak eller ingen konveksitet og var vanskelig å skille fra det retropharyngeale vev.

M8:

Forekomst av sphenoccipital synchondrose (93). Dette var så vanskelig å vurdere på bildene at vi gikk bort fra dette målet hos kontrollgruppen.

M9:

Hvilken måned bildet er tatt, for å kunne vurdere eventuelle årstidsvariasjoner.

Vi ville finne ut om adenoiden var større i vinterhalvåret enn sommerhalvåret, da frekvensen av ØLI er hyppigere om vinteren.

M10:

Kommentar til scanogrammet og coronal snittene av epipharynx. Vi så på sinusene: frontal, ethmoidal og maxillar, og vurderte størrelse, slimhinnefortykkelse, mukos og buking inn mot neseskilleveggen.

M2/M1:

Forholdet mellom adenoiden og avstanden fra overgangen hard/bløt gane og opp til skallebasis. Ved å analysere forholdet mellom M2 og M1, forventet vi å finne en økende verdi hos yngre pasienter og økende verdi med økende antall mutasjoner.

Hos CF gruppen ble samtlige mål registrert, mens hos kontrollgruppen ble bare 8 av målene registrert, M1-M7 og M9. De resterende to målene, M8 og M10, ble utelatt. M8 fordi det var vanskelig å vurdere forekomsten av sphenoccipital synchondrose på CT scanogrammene, og M10 fordi vi ikke hadde tilgang på coronalsnittene av nasopharynx. Ved måling av CF gruppene var vi blindet i forhold til antall påviste mutasjoner hos pasientene.

Statistiske analyser

Hyppigheten av adenoide vegetasjoner ble vurdert ved å sammenligne M2 hos CF-2 med kontrollgruppen. CF-2 var vår gullstandard, siden diagnosen var verifisert med to mutasjoner. En forstørret adenoid ble definert til å være større enn 5 mm. Kji-kvadrat test sier noe om sammenhengen mellom to variabler er statistisk signifikant eller ikke. Kji-kvadrat test ble utført som to ganger to kryss tabell, for å se om det var flere pasienter i CF-2 gruppen med forstørret adenoid enn i kontrollgruppen. P-verdien ble satt til 0,05. Det vil si at utfallet av analysen ble tolket som statistisk signifikant hvis p-verdien var mindre enn eller lik denne verdien. Yates p-verdien er korrigeret for kontinuitet, i motsetning til Pearson p-verdien. Yates verdien brukes for å korrigere eller kompensere for et overestimat av kji-kvadrat verdien man får ved bruk av to ganger to kryss tabell. Kji-kvadrat test krever at man må ha et antall på minst 5 i hver av rutene.

Gjennomsnittet av målene M1-M5 ble beregnet for hver av de fire gruppene, CF-0, CF-1, CF-2 og kontroll. Disse verdiene ble brukt i den statistiske analysen, der vi brukte SPSS 16.0 (Statistical Package of the Sosial Sciences). Vi utførte enveis variansanalyse (one way ANOVA) for å sammenligne gjennomsnittene i de fire gruppene. Enveis variansanalyse forutsetter at de ulike gruppene er normalfordelte og at standardavviket er tilnærmet likt. Deretter utførte vi kovariansanalyse (ANCOVA) for å kontrollere for effekten av en tilleggsvariabel, som for eksempel alder eller måned. P-verdien ble satt til 0,05. Til slutt utførte vi styrkeberegning på CF-2 mot kontroll.

Styrkeberegning sier noe om gruppene er store nok til at man kan stole på p-verdiene man har fått. Optimalt ønsker man å ha en styrke på >80 %.

Resultater

Antall pasienter med forstørret adenoid vegetasjon hos CF-2 gruppen var 28/37 (76 %). I kontrollgruppen var det 83/100 (83 %). Resultat av kji-kvadrat test ga Yates p-verdi = 0,47 og Pearson p-verdi = 0,33.

Tabell 1 viser resultatene av gjennomsnittet av målene M1-M5 for CF og kontrollgruppene.

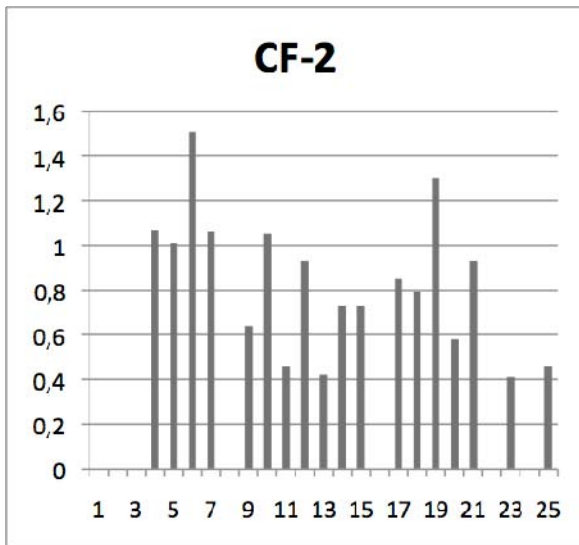
		M1	M2	M3	M4	M5
CF alle, n=65	Gjennomsnitt	2,27	0,799	1,292	0,846	1,283
	Maks	3,2	2,01	2,05	1,21	2,22
	Min	1,5	0	0,3	0	0,33
CF-0, n=13	Gjennomsnitt	2,224	0,843	1,228	0,772	1,36
	Maks	2,88	2,01	1,72	0,99	2,22
	Min	1,62	0	0,75	0,51	0,34
CF-1, n=15	Gjennomsnitt	2,266	0,752	1,277	0,841	1,344
	Maks	3,2	1,75	2,02	1,21	2,02
	Min	1,63	0	0,3	0,52	0,94
CF-2, n=37	Gjennomsnitt	2,288	0,802	1,321	0,874	1,232
	Maks	3,01	1,8	2,05	1,18	1,59
	Min	1,5	0	0,38	0	0,33
Kontroll alle, n=100	Gjennomsnitt	2,349	0,874	1,237	0,928	1,607
	Maks	3,37	2,09	2,46	1,38	2,29
	Min	1,45	0	0,19	0,37	0,85

Tabell 1 Oversikt over målingene M1-M5 vist som gjennomsnitt, maksimumsverdi og minimumsverdi for CF gruppen sett under ett, CF-0, CF-1, CF-2 og kontroll gruppen.

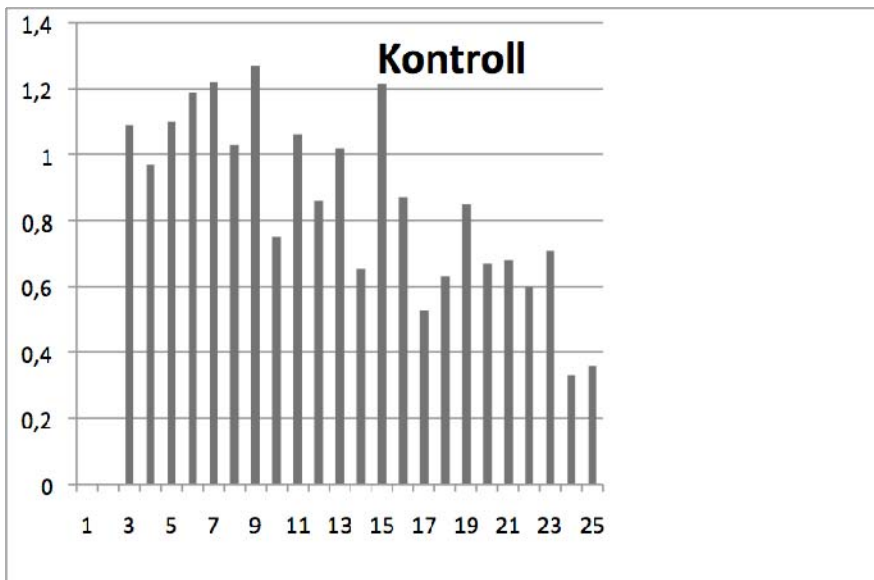
M1: Enveis variansanalyse gav en p-verdi på 0,575. Denne ble kalt gruppe p-verdi. Kovariansanalyse justert for alder gav en ny gruppe p-verdi på 0,454. Effekten av alder gav en p-verdi på <0,0001. Histogram over M1 verdiene viste at disse var akseptabelt normalfordelt.

M2: Hos 11 pasienter i CF gruppen og 6 pasienter i kontrollgruppen så vi ingen synlig slimhinne og M2 ble oppgitt til å være null. Figur 3 og 4 viser gjennomsnitt av adenoid tykkelse, M2, plottet mot alder for CF-2 og kontrollgruppen. Enveis variansanalyse kan i tillegg til å vise om det er en gruppeforskjell også viser om det er en trend, det vil si at man ville få en gradvis økende tendens i takt med økende antall mutasjoner fra kontroll til CF-2. P-verdi på gruppetrend var 0,327. Regresjonskoeffisienten viser at det er en svakt synkende tendens med verdi på -0,028. Justert for

alder ble den nye gruppe p-verdien på 0,207. Effekten av alder gav en p-verdi på $< 0,0001$. Vi testet også om måned for CT undersøkelse hadde betydning for adenoidens størrelse. Dette gav en p-verdi på 0,308. Histogram over M2 viser at verdiene var akseptabelt normalfordelt.



Figur 3 Gjennomsnitt av adenoid tykkelse (cm) relatert mot alder hos CF-2 gruppen.



Figur 4 Gjennomsnitt av adenoid tykkelse (cm) relatert mot alder hos kontrollgruppen.

M3: Trend analyse gav en gruppe p-verdi på 0,414. Regresjonskoeffisienten gir en svakt stigende verdi på 0,027. Justert for alder ble den nye gruppe p-verdi på 0,114. Effekten av alder gav en p-verdi på $< 0,0001$. Histogram over verdiene i M3 viser at verdiene er akseptabelt normalfordelt.

M4: Enveis variansanalyse gav en gruppe p-verdi på 0,007. Denne analyse metoden sier ingen ting om hvor forskjellen mellom gruppene ligger, bare at det er en forskjell. For å finne ut hvor forskjellen ligger må man bruke en annen statistisk metode. Justert for alder ble den nye gruppe p-verdien på 0,005. Effekten av alder gav en p-verdi på <0,0001. Histogram viser at verdiene var akseptabelt normalfordelt, men det var en ekstremverdi.

M5: Enveis variansanalyse gav en p-verdi på <0,0001. Justert for alder ble den nye gruppe p-verdien på <0,0001. Effekten av alder gav en p-verdi på 0,052. Histogram viser at verdiene var akseptabelt normalfordelt. For å finne ut hvor forskjellen ligger må man bruke en annen statistisk metode. Bonferronis metode ble brukt til å sammenlikne hver av CF gruppene opp mot kontroll gruppen, både med og uten aldersjustering. Resultatene er vist i tabell 2.

	P- verdi	Aldersjustert p-verdi
CF-0 mot kontroll	0,035	0,005
CF-1 mot kontroll	0,014	0,003
CF-2 mot kontroll	<0,001	<0,001

Tabell 2 Resultater etter Bonferroni korreksjon på M5

M2/M1: Trend analyse gav en p-verdi på 0,465. Regresjonskoeffisienten viser en svakt synkende tendens, med en verdi på -0,010. Justert for alder ble den nye gruppe p-verdien på 0,242. Effekten av alder gav en p-verdi på <0,0001. Regresjonskoeffisienten etter å ha justert for alder gav en verdi på -0,02.

Vi utførte en styrkeberegning på CF-2 mot kontroll etter at alle analysene var utført. Resultatene av styrkeberegningen sees i tabellen under.

Mål	Styrke
M1	12 %
M2	12 %
M2/M1	7 %
M3	13 %
M4	30 %
M5	>90%

Tabell 3 Resultater av styrkeberegning for M1-M2 for CF-2.

Diskusjon

Vårt CF utvalg er delvis identisk med materialet fra en tidligere doktorgradsstudie (96), som har vurdert funn ved CT og MR av bihuler hos pasienter med CF. Dette utvalget bestod av 116 pasienter (4-46 år). Fordi adenoide vegetasjoner kan sees på som en fysiologisk prosess hos barn, valgte vi å ekskludere pasienter over 25 år. Vi har dermed gjort et nytt utvalg fra et tidligere avgrenset utvalg. Det reiser seg da et spørsmål om hvorvidt våre resultater kan generaliseres til CF populasjonene som helhet.

Ideelt sett burde vi ha utført en styrkeberegning før vi gjorde målingene i denne studien. Dette ville gitt oss en indikasjon på hvor mange personer som burde vært inkludert i de ulike gruppene, som igjen er viktig for at de konklusjonene vi trekker av analysen skal ha verdi. Da antallet i CF gruppen allerede var gitt, ble dette ikke gjort på forhånd. Vi utførte derimot en styrkeberegning for CF-2 gruppen opp mot kontroll etter at alle analysene var gjort. Dette for å kontrollere den statistiske styrken av de verdiene vi hadde fått.

Det er også en del usikkerhet knyttet til diagnostiseringen av CF gruppene. Det ene ligger i hvilke verdier som ble satt til å verifisere diagnosen ved svetteiontoforese testen. Av journalene til pasientene er det mangelfull informasjon om dette. Det andre er at man kan sette spørsmålsteget ved diagnostisering av CF-0 og CF-1 gruppene ut fra klinikk alene.

Ved måling av CF gruppene var vi blindet i forhold til antall mutasjoner, men vi hadde tilgang til coronal snittene av pasientene. I og med at CF pasienter har karakteristiske funn med små og tette bihuler, kan dette ha påvirket målingene våre. Hos kontrollgruppen hadde vi kun tilgang til CT scanogram. Det gikk ett år mellom målingene av de to gruppene. Dette kan ha påvirket hvordan målingene ble utført, selv om CT materialet ble gjennomgått og kontrollmålt før måling av kontrollgruppen. Leie til pasientene var også forskjellig mellom de to gruppene. CF gruppene lå på magen, mens kontroll gruppen lå på ryggen. Studier som har sammenlignet måling av adenoiden mellom bilder tatt i mageleie og sittende stilling, viser ingen signifikant forskjell mellom målingene (97). Dette har sannsynligvis ikke påvirket målingene. Det var litt varierende kvalitet på bildene, som til tider gjorde målingene vanskelige. På noen bilder var hodet til pasienten noe rotert, og det gjorde at bildet ikke falt helt i midtlinjen. Dette gjaldt spesielt i kontroll gruppen. Vi satte opp eksklusjons kriterier for pasientene i kontroll gruppen jamfør materiale og metode. Dette var viktig, da en del av disse pasientene var intubert eller hadde annet utstyr som kunne påvirke målingene. Det er uvisst om faktorer som inspirasjon, ekspirasjon og fonasjon kan ha påvirket forholdene i epipharynx på bildene.

Feilkilder ved utføring av målingene er flere. Vi brukte PACS til å utføre målingene, men alle linjene vi trakk opp ble gjort ved øyemål. Det var samme person som gjorde alle målingene, og vi var hele tiden to som vurderte om målene ble gjort på riktig sted. CF gruppen ble målt ved radiologisk avdeling, Aker universitetssykehus. CT scanogrammene til disse pasientene var ikke kalibrert på forhånd, så dette måtte gjøres manuelt i PACS før målingene ble utført på hver pasient. Kontroll gruppen ble målt ved radiologisk avdeling, Rikshospitalet, hvor bildene allerede var lagt i PACS som dicomformat slik at kalibrering ikke var nødvendig.

Metodene vi brukte for å måle adenoidene, minste luftførende lumen og tykkelsen på den bløte gane er tatt fra tidligere studier utført på laterale cephalogram (90,91,93). Det er ingen konsensus om hvilke landemerker i nasopharynx som er mest anvendelige til å måle adenoiden og bakre nasopharyngeale luftvei (98). Et spørsmål er hvorvidt disse metodene kan overføres til CT scanogram. Adenoiden er et tredimensjonalt organ, mens bildene vi får på CT er to dimensjonale. Flere studier har sammenliknet størrelsen på adenoiden målt radiologisk og sammenliknet med den faktiske størrelsen etter kirurgi (99). Andre studier har sett på validiteten av endoskopisk undersøkelser for å estimere adenoid størrelse (100, 101, 102). Studiene konkluderer med at bruk av fiberoptisk scop gir en høy nøyaktighet i diagnostisering av en forstørret adenoid. Radiologiske

metoder er mer omdiskutert, da det ikke finnes noen standardiserte metoder for hvordan man skal måle adenoiden. CT scanogram er en projeksjon av alt vev oppå hverandre, noe som gir dårligere nøyaktighet når man ser etter landemerker ved måling. Dette reduserer validiteten, sammenlignet med et tynt sagittalt snitt.

Det var også en del svakheter ved analysen av målingene. Vi gjorde bare analyse på målene M1-M5 og M9. M6, lengden av adenoiden, ble ikke analysert da vi ikke greide å måle dette på 45 av CF pasientene og 71 av kontrollene. Det var vanskelig å avgrense lengden av adenoiden, spesielt hos de der vi definerte adenoidens form, M7, som sammenhengende. M7 ble registrert på alle pasientene, men vi brukte ikke dette målet til noe. M8, forekomst av spheno-occipital synchondrose har blitt brukt som landemerke i flere ulike studier som har sett på størrelsen av adenoiden (93). Dette var veldig vanskelig å fremstille på scanogrammene, og vi gikk bort fra å vurdere dette hos kontrollgruppen. M10 inkluderte kommentarer til coronal snittene. Siden vi bare hadde tilgang til coronal snittene til CF gruppen, var det derfor ikke mulig å gjøre noen sammenlikning med kontrollgruppen.

En forstørret adenoid ble definert til å være større enn 5mm. Tidligere studier har definert denne ulikt, men det er vanskelig å sammenlikne de ulike verdiene da det har blitt brukt ulike radiologiske teknikker (90, 99, 103, 104, 105, 106). Andel med forstørret adenoid i CF-2 gruppen var på 76 %, mens den var på 83 % i kontrollgruppen. Disse verdiene er ganske like, og kan tyde på at det ikke er så stor forskjell mellom gruppene, noe p-verdiene også viste.

M1: Avstanden fra overgangen harde/bløte gane og opp til skallebasis. Analyse utført på M1 bekreftet vår hypotese på dette målet. Det var ingen gruppeforskjell, bare alder som påvirket avstanden fra overgangen harde/bløte gane og opp til skallebasis. Styrkeberegningen utført på M1 gav en verdi på 12 %, noe som er veldig lavt. Årsaken til den lave styrken skyldes at gjennomsnittsverdiene til de ulike gruppene er like og at det ikke er nok data i hver gruppe. En svakhet var at vi bare beregnet styrke for CF-2 mot kontrollgruppen. CF-2 var vår gullstandard og den gruppen med flest pasienter. Sannsynligvis ville en styrkeberegning på CF-0 og CF-1 gitt en enda lavere styrke da det var færre pasienter i disse gruppene. Med en styrke på 12 % blir det vanskelig å stole på resultatene av våre analyser, men for M1 tror vi likevel at det stemmer.

M1 målet hadde relativt høy presisjon, da landemerkene vi målte ut fra var tydelig å se på scanogrammene. Linjen parallell med skallebasis kunne være vanskelig å definere, da projeksjon av andre benete landemerker kunne forstyrre bildet. M1 skulle treffe vinkelrett på denne linjen. I og med at alle målingene ble gjort på øyemål, kan denne vinkelen ha variert noe.

M2: Tykkelse på adenoid vegetasjon. Normalt vil adenoiden øke i størrelse fra fødsel og frem til rundt 7-10 års alder, for så å avta. Denne tendensen har vi fått fram i figur 3 og 4. Figur 4 er basert på 100 personer i kontrollgruppen og gir en bedre fremstilling av denne variasjonen enn figur 3 som er basert på 37 pasienter i CF-2 gruppen. I plottet har vi brukt gjennomsnittsverdier av M2. I CF-2 gruppen var det enkelte ganger bare målt en verdi av M2 ved en gitt alder, i slike tilfeller ble denne ene verdien brukt. Der vi ikke hadde noe mål for M2 ved en gitt alder lot vi målet stå tomt. Vi kan også se enkelte ekstremverdier i plottene, disse ville sannsynligvis ha jevnet seg ut dersom vi hadde hatt mer data i hver gruppe.

M2 var ett av de viktigste målene våre, og en eventuell gruppeforskjell burde gitt utslag her. Vi forventet også at forskjellen mellom gruppene skulle være i form av en trend. Analyseresultatene viste derimot ingen signifikant gruppeforskjell og ingen trend. Regresjonskoeffisienten sier noe om hvor mye gjennomsnittet øker eller minker per år i alder. Regresjonskoeffisienten viste en svakt synkende tendens med verdi på $-0,028$. Det betyr at gjennomsnittet av M2 synker med $0,28\text{mm}$ for hvert år. Regresjonskoeffisienten fikk ikke frem variasjonen av adenoid størrelse i forhold til alder og viste en jevnt synkende tendens. Ved utførelse av kovariansanalyse hvor vi justerte for alder fikk vi en lavere gruppe p-verdi, men heller ikke denne var signifikant. Effekten av alder hadde derimot en p-verdi på $< 0,0001$ og slo fast at alder har stor betydning for adenoidens størrelse. Effekten av hvilken måned CT bildet var tatt, viste heller ingen signifikans. Styrkeberegningen utført på M1 gav en verdi på 12% . Med en så lav styrke blir det vanskelig å stole på resultatene våre og det er mulig at en større mengde med data i hver gruppe ville gitt et annet utfall. Ved målinger av M2 valgte vi å sette målet lik null der vi så at det ikke var noe adenoid vev. Ved utførelse av analysen så vi at vi burde ha satt en nedre grense for minste målbare verdi i PACS. Det vil alltid være noe slimhinne der vi forventer å finne adenoiden, men på bildene var det til tider vanskelig å se denne. Vi fant ut av dette etter at alle målingene var utført, og valgte å ikke gå tilbake og endre verdiene. Det fikk ingen konsekvenser for de analysene vi utførte, men gjorde resultatene mer unøyaktige.

En feilkilde ved måling av M2 var definisjonen av bakre begrensning av adenoiden, gitt til å være $1,5\text{ cm}$ bak sella tursica. Det er usikkerhet rundt riktigheten av denne definisjonen. Noen ganger var adenoiden tykkere bakenfor denne begrensningen, likevel ble ikke denne målt da dette ble ansett å være retropharyngealt vev. M2 ble forsøkt målt så parallelt med M1 som mulig. Dette ble gjort mer systematisk for kontrollgruppen enn CF gruppen, der målingene ble gjort i den vinkelen adenoiden var tykkest.

M3: Minste luftførende lumen. Trendanalyse gav ingen signifikant gruppeforskjell og ingen trend. Regresjonskoeffisienten gav en svakt stigende verdi på $0,027$. Det vil si at gjennomsnittet for M3 øker med $0,027\text{ cm}$ for hvert år, dette stemmer med vår hypotese. Da vi justerer for alder fikk vi en lavere gruppe p-verdi, men heller ikke denne var signifikant. Effekten av alder hadde derimot en p-verdi på $< 0,0001$, det betyr at kun alder har betydning for størrelsen av luftførende lumen. Styrkeberegningen utført på M3 gav en verdi på 13% . Med en så lav styrke blir det vanskelig å stole på resultatene våre, og det er mulig at en større mengde data i hver gruppe ville gitt et annet utfall.

M3 målingene hadde høy presisjon, og det var få feilkilder ved dette målet.

M4: Tykkelsen av den bløte gane. Enveis variansanalyse gav en gruppe p-verdi på $0,007$, noe som er signifikant. En ny analyse der vi justerte for alder gav et enda mer signifikant resultat på $0,005$. Effekten av alder gav en p-verdi på $< 0,0001$, det betyr at også alder har en stor påvirkning på størrelsen av den bløte gane. At tykkelsen på den bløte gane skulle gi en gruppeeffekt var veldig overraskende. Histogram over verdiene i M4 viste akseptabel normalfordeling, med unntak av en ekstremverdi. Ideelt sett burde denne ekstremverdien blitt fjernet og analysene utført på nytt. Det er mulig at denne verdien kan ha endret gjennomsnittverdien i en av CF gruppene i så stor grad at den kan ha slått ut som signifikant ved analyse mot kontrollgruppen. Da vi ikke trodde tykkelsen av den bløte gane skulle ha noe å si for størrelsen på adenoiden, gikk vi ikke videre med analyser av dette målet. Styrkeberegningen utført på M4 gav en verdi på 30% . Denne verdien var fortsatt lav men betydelig høyere enn for de andre målene våre. Årsaken til dette skyldes at

gjennomsnittsverdiene for CF-2 og kontrollgruppen var mer forskjellig enn ved de andre målene. Datamengden i hver gruppe var uforandret og har dermed ikke påvirket styrken vesentlig. Med en så lav styrke var det rart at vi fikk signifikante verdier. Vi kan ikke utelukke at disse resultatene skyldtes feilkilder.

M4 skulle måles en cm bakenfor overgangen hard/bløt gane. Dette ble gjort på øyemål, så det er usikkert om målingen ble gjort på samme sted hos alle pasientene.

M5: Tykkelsen på det retropharyngeale vev. Som ved analyse av M4 fikk vi signifikante verdier for gruppeforskjell, både med og uten aldersjustering. Denne analysemetoden sier at det er en forskjell mellom de ulike gruppene men sier ingenting om hvor forskjellen ligger. Histogram over M5 viste i motsetning til M4 akseptabel normalfordeling uten noen ekstremverdier. For å finne ut hvor forskjellen mellom de fire gruppene lå, brukte vi Bonferronis metode til å sammenlikne hver av CF gruppene opp mot kontroll gruppen, både med og uten aldersjustering. Som vist i tabell 2 var alle resultatene signifikante. Den største forskjellen var mellom CF-2 og kontrollgruppen. Da vi så på gjennomsnittet av målet M5 for alle fire gruppene, så vi at det var en gradvis reduksjon av gjennomsnittet fra kontrollgruppen og til CF-2. Det vil si at størrelsen av det retropharyngeale vev var tykkest hos kontroll gruppen og ble gradvis redusert med økende antall mutasjoner. Styrkeberegningen utført på M4 gav en verdi på $>90\%$, dette var høyt. Årsaken til dette skyldtes at gjennomsnittsverdiene for CF-2 og kontrollgruppen var mer ulikt enn ved de andre målene. Datamengden i hver gruppe var uforandret og kan dermed ikke ha påvirket styrken vesentlig. Disse funnene var svært overraskende, og man kan ikke utelukke at de skyldtes feilkilder.

M5 ble målt fra skallen og frem til luftførende lumen. Vi hadde ikke definert vinkelen for dette målet, noe som gjorde reliabiliteten for dette målet lav. Mange av pasientene i kontrollgruppen hadde ligget lenge i sengeleie før bildene ble tatt. Dekliver ødemer kan ha påvirket forholdene i epipharynx.

M2/M1: Forholdet mellom adenoiden og avstanden fra overgangen hard/bløt gane og opp til skallebasis. Under utførelse av målingene så vi at M1 økte med alder. Hos unge pasienter så vi at M2 kunne være stor, mens M1 var liten. Dette gir et stort forholdstall. Hos eldre pasienter kunne M2 være like stor eller større, men samtidig var M1 tilsvarende større. Da vil forholdstallet bli mindre sammenlignet med verdien hos unge pasienter. Dette har betydning for pasientenes symptomer, jo større forholdstall jo mer symptomer. Analyse gjort på forholdet M2/M1 gav ingen gruppeforskjell og heller ingen trend. Regresjonskoeffisienten var på $-0,010$. Det betyr at gjennomsnittet av forholdstallet M2/M1 avtar med $0,1\text{mm}$ for hvert år. Dette er ikke signifikant, men resultatet taler for vår hypotese. Når vi justerer for alder får vi en lavere gruppe p-verdi, men heller ikke denne ble signifikant. Effekten av alder har derimot en p-verdi på $< 0,0001$ og slår fast at alder har stor betydning for forholdstallet M2/M1. Regresjonskoeffisienten etter å ha justert for alder gir en verdi på $-0,02$. Dette forteller oss at gjennomsnittet av M2/M1 synker med $0,2\text{ mm}$ når alder øker med ett år. Dette kan forklares ut fra at adenoiden vanligvis avtar i størrelse etter 8-10 års alder. Dette er i overensstemmelse med vår antakelse. Styrkeberegningen utført på M2/M1 gir en verdi på 7% . Med en så lav styrke blir det vanskelig å stole på resultatene våre og det er en mulighet for at større mengder med data i hver gruppe ville gitt et annet utfall.

Det er viktig å huske på at statistisk signifikans ikke betyr det samme som biologisk/ klinisk signifikans. Et funn som viser seg å ikke være statistisk signifikant, kan fortsatt ha en klinisk verdi.

Konklusjon: Vi fant ingen forskjell mellom de ulike CF gruppene og kontrollgruppen når det gjaldt størrelsen på den adenoide vegetasjonen. Det var kun alder som påvirket størrelsen av adenoiden. Vi fant også at adenoiden øker i størrelse frem til ca 7-10 års alder for så å gå tilbake, noe som er kjent fra tidligere (68,69). Det var heller ingen økt hyppighet av adenoide vegetasjoner hos pasienter med to påviste CF mutasjoner i forhold til kontrollgruppen. Dette avkreftet vår a priori hypotese, men styrkeberegningene viste at vårt materiale var for lite til å kunne trekke sikre konklusjoner.

Referanser

1. Busch R: Cystic fibrosis in the XIX century. *Archiwum Historii I Filozofii Medycyny* 1987; 50:427-434.
2. Allen DB, Farell PM: Newborn screening. *Avd Pediatr* 1996; 43:231-270.
3. Farell PM: Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Avd Pediatr* 2000; 49:79-115.
4. Hva er cystisk fibrose? Olav-Trond Storrøsten M.D., Norsk senter for cystisk fibrose, UUS, 12.03.09.
http://www.ullevaal.no/modules/module_123/news_template_avdeling.asp?iCategoryId=554
5. Andersen DH: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344-399.
6. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-1080.
7. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL et al: Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-1073.
8. Rommens JM, Inannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N: Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1059-1065.
9. Knowlton RG, Cohen-Haguenaer O, Van Cong N, Frezal J, Brown VA, Barker D, Braman JC, Schumm JW, Tsui LC, Buchwald M: A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985; 318:380-382.
10. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, Eiberg H, Mohr J, Kennedy D, Plavsic N.: Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230:1054-1057.
11. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC). www.genet.sickkids.on.ca/cftr (2009).
12. Tsui LC, Durie P: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1997; 32:115-118, 119-123, 134, passim.
13. Wine JJ, Kuo E, Hurlock G, Moss RB: Comprehensive mutation screening in a cystic fibrosis center. *Pediatrics* 2001; 107:280-286.
14. Bobadilla JL, Macek M Jr., Fine JP, et al.: Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations- correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19:575-606.

15. Welsh M J, Smith AE: Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73:1251-1254.
16. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Ramsey BW: Cystic fibrosis. In: *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, p. 5121-5188. Edited by C. R. Scriver, et al. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York 2001.
17. Quinton PM: Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999; 79:2-S22.
18. Davis JC: Genotype-phenotype correlations and modifier genes. I: Davis J. C., *Cystic fibrosis*. Third edition. London: Hodder Education, 2007:81.
19. Cystisk Fibrose. Norsk elektronisk legehåndbok, 31.01.2008. <http://www.legehandboka.no> (08.02.09).
20. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Database Annual Data Report 2003. Bromley, UK, 2005.
21. Beringer PM, Appleman MD: Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiological and clinical features. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:545-550.
22. Dakin CJ, Pereira JK, Henry RL, Wang H, Morten JR: Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:475-482.
23. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Vergesslich KA, Gotz M: High resolution CT in children with cystic fibrosis. *Acta Radiol* 1992; 33:548-553.
24. April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RM: Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1993; 103:985-990.
25. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Deprechin B: Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28:141-147.
26. Cuyler JP, Monaghan A J: Cystic fibrosis and sinusitis. *J Otolaryngol* 1989; 18:173-175.
27. Eggesbø HB, Eken T, Eiklid K, Kolmannskog F: Hypoplasia of the sphenoid sinuses as a diagnostic tool in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 1999; 40:154-162.
28. Eggesbø HB, Ringertz S, Haanæs O C, Dølvik S, Erichsen A, Stiris M, Kolmannskog F: CT and MR imaging of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. Correlation with microbiological and histopathological results. *Acta Radiol* 1999; 40:154-162.
29. Eggesbø HB, Stiris M, Dølvik S, Søvik S, Kolmannskog F: Complementary role of MR imaging of ethmoidal sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2001; 42:144-150.
30. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F: CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2001; 42:482-493.
31. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F: CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2002; 43:21-28.
32. Gentile VG, Isaacson G: Pattern of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1996; 106:1005-1009.
33. Kim HJ, Friedman EM, Sulek M, Duncan NO, Mc Cluggage C: Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am J Rhin* 1997; 11:275-281.
34. Nishioka GJ, Cook PR, McKinsey JP, Rodrigues FJ: Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114:394-399.

35. Park RW, Grand RJ: Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81:1143-1161.
36. Chase HP, Long MA, Lavin MH: Cystic fibrosis and malnutrition. *J Pediatr* 1979; 95:337-347.
37. Wine JJ: Cystic fibrosis: the 'bicarbonate before chloride' hypothesis. *Curr Biol* 2001; 11:463-466.
38. Shwachman H, Dooley RR: Test of exocrine functions of the pancreas in childhood. *Pediatr Clin North America* 1955; 2:201-211 (1955), 201-211.
39. Sturgess JM: Structural and developmental abnormalities of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3 Suppl:S55-66.
40. Koch C, Cuppens H, Rainisio M et al.: European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:1-12.
41. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR et al.: Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112:373-377.
42. Rosenecker J, Eicher I, Kuhn L et al.: Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. *J Pediatr* 1995; 127:441-443.
43. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C: Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994; 83:72-77.
44. Treem WR, Stanley CA: Massive hepatomegaly, steatosis and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 83:993-997.
45. Chitturi S, Farrell GC: Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:27-41.
46. Marino CR, Gorelick FS: Scientific advances in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1992; 103:681-963.
47. Colombo C, Battezzati PM: Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander? *J Hepatol* 2004; 41:1041-1044.
48. Eggermont E: Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:731-738.
49. Jensen K: Meconium ileus equivalent in a fifteen year old patient with mucoviscidosis. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51:433-438.
50. Matsehe JW, Go VL, DiMugno EP: Meconium ileus equivalent complicating cystic fibrosis in postneonatal children and young adults. Report of 12 cases. *Gastroenterology* 1977; 72: 732-736.
51. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS: Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968; 279:65-69.
52. Denning CR, Sommers C S, Quigley HJ: Infertility in male patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1968; 41:7-17.
53. Landing BH, Wells TR, Wang CI: Abnormality of the epididymis and vas deferens in cystic fibrosis. *Arch Pathol* 1969; 88:569-580.
54. Oppenheimer EH, Esterley JR: Observations on cystic fibrosis of the pancreas. V. Developmental changes in the male genital system. *J Pediatr* 1969; 75:806-811.
55. Oppenheimer EH, Esterley JR: Observations on cystic fibrosis of the pancreas. VI. The uterine and cervix. *J Pediatr* 1970; 77:991-995.

56. Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998; 132:589-595.
57. Stern RC: The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336:487-491.
58. Gibson LE, Cooke RE: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545-549.
59. LeGrays VA: Sweat analysis proficiency testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:476-480.
60. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC: In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995; 6:445-455.
61. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, Rivlin J, Blau H, Bentur L, Yahav Y, Springer H, Kramer MR, Klar A, Ilani A, Kerem B, Kerem E: Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *Eur Resp J* 2001; 17:1208-1215.
62. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F: Proposal of a diagnostic CT scoring system of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *European Radiology* 2002; 13:1451-1460.
63. Boyle MP: Adult cystic fibrosis. *JAMA* 2007; 298:1787-1793.
64. Jepsen O, Thomsen KA. *Pharynx. I: Jepsen O, Thomsen KA. Øre- næse- hals sygdomme hoved & halskirurgi. 11. Udgave. København: Munksgaard Danmark, 2006: 235-257.*
65. Bernard H. Colman. *Adenoids and tonsils. I: Bernard H. Colman. Hall and Colman's Diseases of the Nose, Throat and Ear, and Head and Neck. Fourteenth Edition. UK: Churchill Livingstone, 1992: 95-102.*
66. *The Tonsils and Adenoids in Pediatric Patients. Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology. June 19, 2002. <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Pedi-TA-020619/Pedi-TA-020619.htm>*
67. van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB: The immune Response in Adenoids and Tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122:8-19.
68. Vogler RC, Wippold FJ, Pilgram TK: Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin. Otolaryngol.* 2000; 23:392-395.
69. Bahaadir O, Caylan R, Bektas D, Bahadir A: Effects of adenoidectomy in children with symptoms of adenoidal hypertrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:156-159.
70. *Adenoider. Norsk Elektronisk Legehåndbok-www.legehandboka.no, 06.12.06. <http://www.legehandboka.no/asp/document.asp?id=3502> (05.12.2007).*
71. Corbridge RJ. *The mouth, tonsils and adenoids. I: Corbridge RJ. Essential ENT Practice. First Edition. London: Arnold, 1998: 26-28.*
72. Peltomäki Timo: The effect of mode of breathing on craniofacial growth-revisited. *European Journal of Orthodontist* 2007; 10:1093
73. McNamara JA Jr: Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. *Angle Orthodontist* 1981; 51:269-300.
74. Linder-Anderson S: Adenoids: their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentation. *Acta Otolaryngologica* 1970; Supplementum 265:1-132.
75. Berjis N, Sonbalestan M, Jabbarifar E, Farokh KH: Evaluation of effects of adenoidal hypertrophy on occlusion and indexes of face and jaw in 6-12 years old children. *The Iranian Journal of Otorhinolaryngology* 2005; 16:31-35.

76. Darrow DH, Siemens C: Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *The Laryngoscope* 2002; 112:6-10
77. Deutsch ES: TONSILLECTOMY AND ADENOIDECTOMY Changing Indications. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43:1319-1338.
78. Kornblut AD: A traditional approach to surgery of tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20:349-363.
79. Robb PJ: Adenoidectomy: does it work? *The journal of Laryngology and Otology*, 2007; 121:209-214.
80. Bodian M.: *Pathology in Fibrocystic Disease of the Pancreas*. Heineman Medical Books, London 1952.
81. Lurie MH: Cystic fibrosis of the pancreas and nasal mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1959; 68:478.
82. Yildirim N, Sone M, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Le CT: Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:75-78.
83. LeGrys VA: Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis. Practical considerations. *J. Pediatr* 1996; 129:892.
84. Schwartz M, Anvret M, Claustres M et al: 394delTT. A Nordic cystic fibrosis mutation. *Hum. Genet.* 1994; 93:157.
85. Boman H: Cystic Fibrosis Mutation Database Newsletter 1996; 69.
86. Dork T, Mekus F, Schmidt K et al.: Detection of more than 50 different CFTR mutations in a large group of German cystic fibrosis patients. *Hum. Genet.* 1994; 94:533.
87. Barbero GJ: The undoing of a diagnosis. The effect of a misdiagnosis of a disease. *Arch. Ped. Adol. Med.* 1995; 149:1341.
88. David TJ, Phillips BM: Overdiagnosis in cystic fibrosis. *Lancet* 1982; 2:1204.
89. Shaw NJ, Littlewood JM: Misdiagnosis of cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62:1271.
90. Johannesson S: Roentgenologic investigation of the nasopharyngeal tonsil in children of different ages. *Acta. Radiol.* 1968; 7:299-304.
91. Sørensen H, Solow B, Greve E: Assessment of the nasopharyngeal airway. *Acta. Otolaryngol.* 1980; 89:227-232.
92. Hibbert J, Stell PM: A radiological study of the adenoid in normal children. *Clin. Otolaryngol.* 1970; 4:321-327.
93. Fujioka M, Yong LW, Girdany BR: Radiographic Evaluation of Adenoidal Size in Children: Adenoidal-Nasopharyngeal Ratio. *AJR* 1979; 133:401-404.
94. Mc Namara Jr JA: A method of cephalometric evaluation. *Am J Orthod* 1984; 86:449-469.
95. Cohen D, Konak S: The evaluation of radiographs of the nasopharynx. *Clin. Otolaryngol.* 1985; 10:73-78.
96. Heidi Beate Eggesbø. *CT and MR Imaging of the Paranasal Sinuses in Patients with Cystic Fibrosis*. 1. utg. Oslo: Det medisinske fakultet, 2003.
97. Mahboubi S, Marsh RR, Potsic WP, Pasquariello PS: The lateral neck radiograph in adenotonsillar hyperplasia. *Int Jour of Ped Otorhinolaryngol* 1985; 10:67-73.
98. Major MP, Flores-Mir C, Major PW: Assessment of lateral cephalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2006; 130:700-708.

99. Maw AR, Jeans WD, Fernando DCJ: Inter-observer variability in the clinical and radiological assessment of adenoid size, and the correlation with adenoid volume. *Clin. Otolaryngol.* 1981; 6:317-322.
100. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM: Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006; 135:684-687.
101. Wang DY, Bernheim N, Kaufman et al.: Assessment of adenoid size in children by fiberoptic examination. *Clin. Otolaryngol.* 1997; 22:172-177.
102. Kindermann CA, Roithmann Renato, Neto JFL: Sensitivity and specificity of nasal flexible fiberoptic endoscopy in the diagnosis of adenoid hypertrophy in children. *Intern Journal of Ped Otorhinolaryngol* 2008; 72:63-67.
103. Weitz HL: Roentgenography of adenoids. *Radiology* 1946; 47:66.
104. Goldman JL & Whitehouse GH: The assessment of adenoidal size by radiological means. *Laryngoscope* 1958; 68:1288.
105. Hibbert J & Whitehouse GH: The assessment of adenoidal size by radiological means. *Clinical Otolaryngology* 1978; 3:43.
106. Vogler RC, Wippold FJ, Pilgram TK: Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin. Otolaryngol.* 2000; 25:392-395.