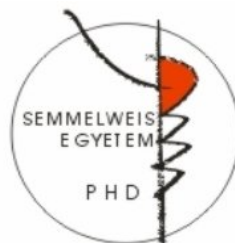


A szédülést panaszoló betegek diagnózisa és utánkövetése

Doktori tézisek

Dr. Stefani Maihoub

Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok
Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szirmai Ágnes Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kovács Tibor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Jarabin János András, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke:

Prof. Dr. Répássy Gábor, Ph.D., egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai:

Dr. Bencsik Beáta, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Borkó Rezső, Ph.D., c. egyetemi docens

Budapest
2021

Bevezetés

A szédülés és a szédülékenység gyakori tünetek a mindennapi gyakorlatban. A vestibularis eltérések háttérében a vestibularis rendszer működészavara áll, ide értve a vestibulospinalis, a vestibuloocularis és a vestibulocerebellaris pályarendszereket. A tünetek háttérében megkülönböztethetünk vestibularis és extravestibularis eltéréseket. A tünetek háttérében megkülönböztethetünk vestibularis és extravestibularis eltéréseket. A perifériás eltérések közül leggyakoribb a benignus paroxysmalis positionalis vertigo (BPPV), a Ménière betegség (MD) pedig az életminőségre kifejtett jelentős hatás miatt fontos. A belső fülön kívül eső okok közül gyakran találkozhatunk a centralis vestibularis eltérésekkel a mindennapi gyakorlatban.

A vestibulospinalis pályák működését többek között az ultrahangos kraniokorpográfia (US-COMP-CCG) segítségével vizsgálhatjuk, míg a vestibuloocularis reflex vizsgálatára a kalorikus teszt használható, elektronystagmográfias regisztrálás segítségével. A

cochlearis funkciókat a leggyakrabban tisztahangküszöb-audiometria segítségével vizsgáljuk.

Célkitűzések

A kutatás első fő célja a Sürgősségi Osztályon szédülés panasszal vizsgált betegek utánkövetése volt, kérdőív segítségével. Célunk volt annak vizsgálata, hogy a Sürgősségi Osztályon elhangzó diagnózis és a későbbi kivizsgálások során igazolt eltérések között mennyire volt összefüggés. Emellett a szédülés életminőségre kifejtett hatását is elemeztük.

A kutatás következő részét az US-COMP-CCG segítségével végzett vizsgálatok képezték. Célunk volt a MD stádiumainak, az idiopátiás (i-BPPV) és szekunder (s-BPPV) BPPV esetek elkülönítésének, az intratympanalis szteroid kezelés (ITS) potenciális egyensúlyrendszerei hatásának vizsgálata, valamint az eszköz centrális vesztibuláris léziók elkülönítésében betöltött szerepét is vizsgáltuk.

A kutatás utolsó részében a kalorikus teszt és a tisztahangküszöb-audiometria eredményei közötti összefüggést vizsgáltuk MD-ben.

Módszerek

A statisztikai elemzést az IBM SPSS V24 program segítségével végeztük el. A vizsgált paraméterek többsége nem mutatott normál eloszlást (Shapiro-Wilk teszt), ennek következtében nem parametrikus tesztekkel használtuk (Mann-Whitney U test). Kategorikus elemzést a Fisher teszt, Khí négyzet próba és Kappa teszt segítségével végeztük. A paraméterek közötti lehetséges korreláció felderítésére Pearson és Spearman rank korrelációs tesztekkel alkalmaztunk. A szenzitivitás (TPR) és specificitás (TNR) paraméterek meghatározásához ROC görbékkel használtuk, és a paramétereket AUC (area under curve) alapján számítottuk ki. Az alkalmazott terápia hosszú távú hatásainak vizsgálatához Kaplan-Meier görbékkel használtuk, és logisztikai regressziót is alkalmaztunk. A

szignifikanciaszintet minden esetben $p < 0,05$ -ként határoztuk meg.

A kutatás első részében az elmúlt 2,5 évben a Sürgősségi Betegellátó Osztályon megjelent 879 szédülést panaszoló betegek adatait elemeztük. Az általunk kiküldött magyar nyelvű kérdőívet 308 beteg (110 férfi és 198 nő, átlag életkor \pm SD, 61,8 év \pm 12,31) juttatta vissza, melyet további elemzésnek vetettünk alá. A kérdőív kérdéseket a vestibularis rendszerrel kapcsolatos különféle tünetekről, a későbbi kivizsgálásokról tartalmazott, valamint a Dizziness Handicap Inventory (DHI) kérdőívet is csatoltuk.

A vestibulospinalis pálya működését az US-COMP-CCG segítségével vizsgáltuk. Ennek lényege, hogy a beteg csukott szemmel áll (Romberg), valamint helyben jár (Unterberger-Fukuda teszt). A tesztek során a beteg mozgását US-COMP-CCG (ZEBRIS Coordinate Measurement System®, Isny, Németország) rendszer rögzíti. Az ultrahangos jeladók (markerek) helyzetét a vizsgált alany fejének elülső és hátsó részén, valamint a

bal és a jobb vállán ultrahang található, a jeleket pedig a mennyezetre erősített eszköz (szenzor) fogadja, az eredményeket pedig számítógépes szoftver elemzi. A rendszer a Romberg teszt esetén a longitudinal sway, lateral sway, forehead covering area, és torticollis angle paramétereit, míg az Unterberger-Fukuda teszt esetén a longitudinal deviation, lateral sway width, angular deviation és self spin paramétereit határozza meg. Az első vizsgálatban 42 (átlag életkor \pm SD, 56,3 év \pm 9,4), különböző MD stádiumba tartozó beteget és 51 normál egyensúlyrendszerű (átlag életkor \pm SD, 55,6 év \pm 9,4) alanyt vizsgáltunk. A következő vizsgálatban 38 olyan, előrehaladott MD-ben szenvedő beteget választottunk ki, akik ITS injekciót kaptak (13 férfi és 25 nő, átlag életkor \pm SD, 56,3 év \pm 10,2), és 82 beteget (37 férfi és 45 nő, átlagéletkor 60,8 év \pm 10,6) előrehaladott MD-vel, akik nem részesültek kezelésben. A BPPV-vel kapcsolatos vizsgálatban 135 BPPV-ben szenvedő beteg (31 férfi és 104 nő beteg, átlag életkor \pm SD, 56,8 év \pm 12,2) és 140 (43 férfi és 97 nő beteg, átlag életkor \pm SD, 50,8 év \pm 15)

alanyból álló kontrollcsoport vett részt. A centrális vestibularis eltérések vizsgálata prospektív kutatás volt, 420 beteget adatai alapján. 190 beteg (70 férfi és 120 nő, átlag életkor \pm SD, 58,9 év \pm 15,2) szenvedett centrális vestibularis eltérésben és 230 normális egyensúlyrendszerű alanyt (78 férfi és 152 nő, átlag életkor \pm SD, 50,9 év \pm 15,2) is vizsgáltunk.

A kutatás utolsó részében 43 (18 férfi és 25 nő, átlag életkor \pm SD, 54,8 év \pm 13,3), definitív MD beteg kalorikus ingerléses és audiometriai eredményeit retrospektív módon elemeztük. A hallásvesztés meghatározásához a módosított Fletcher-indexet használtuk, valamint a presbyacosis potenciális hatásának kiiktatása érdekében a két oldal közötti különbségét (dPTA) is meghatároztuk. A kalorikus teszt esetén a CP% (ívjáratparézis) értéket kalkuláltuk. Mindkét tesztet egyazon kontroll alkalmával végeztük el.

Eredmények

A Sürgősségi Osztályon felállított leggyakoribb diagnózis a BPPV volt, ezt követte a centrális vestibularis eltérés és a szédülékenység. Fontos megjegyezni, hogy az esetek 24%-ában nem született konkrét diagnózis. A szédüléstől szenvedő betegek leggyakrabban a házi orvosukat keresték fel, később neurológussal, fül-orr-gégésszel és belgyógyással konzultáltak. A későbbi diagnózisokat összevetve az sürgősségi dokumentáció diagnózisával, mindössze 44 betegnél (14,3%) volt egyező diagnózis, a legtöbb esetben ilyenkor BPPV volt a háttérben. A teljes DHI score értékeket négy csoportban között hasonlítottuk össze, a végső diagnózisig eltelt idő (napok, hetek, hónapok vagy egy év) alapján. A végső diagnózis tisztázása a legtöbb esetben napokat (28,8%) és heteket (24,2%) vett igénybe. Az eredmények szerint az életminőség romlásának mértéke a diagnózis felállításáig eltelt idővel arányosan növekszik.

A váratlan szédüléssel járó epizódok mellett gyakori tünet a hányinger és a hányás is, amelyek erősen befolyásolják a mindennapi életvitelt. A szédüléssel járó epizódok leggyakrabban másodpercekig tartottak, amelyet néhány nap és óra követett. A DHI-kérdőív eredményei alapján összehasonlítottuk a fizikai (P), a funkcionális (F) és az emocionális (E) pontszámokat. A statisztikai elemzés alapján a legmagasabb értékeket a P pontszámnál találtuk.

Az MD a tünetek súlyossága és gyakorisága szerint stádiumokra osztható. Az US-COMP-CCG alapján meghatároztuk, hogy MD esetén, standing teszt során az összes paraméter kóros tartományba esett. A növekvő értékek a vestibularis rendszer károsodását mutatták; amely statisztikailag is szignifikáns volt. A stepping teszt esetén az angular deviation és self spin paraméterek statisztikailag szignifikáns eredményeket mutattak ($p = 0,013$). További elemzés alapján a self spin paraméter tűnt a legszenzitívebbnek (96,2%).

Az US-COMP-CCG vizsgálatot az ITS terápia alkalmazását megelőzően, valamint azt követően két héttel is végrehajtottuk. Statisztikai elemzés alapján, sem standing, sem stepping teszt esetén nem volt szignifikáns különbség a kezelés előtti és az azt követő US-COMP-CCG paraméterek között. A hosszútávú hatás elemzéséhez Kaplan-Meier görbét és logistic regressiót használtunk, melyek eredménye alapján a két görbe között nem volt szignifikáns különbség [$p = 0,445$; Odds ratio: 1,654 (95% CI: 0,166 - 0,197)].

Az i-BPPV-ben regisztrált értékek és a kontrollcsoport értékei között nem volt szignifikáns különbség. A s-BPPV csoportban a forehead covering area és self spin paraméterek szignifikánsan kóros értékeket mutattak, utalva a szekunder esetek egyensúlyrendszerre kifejtett hatására. Ez azzal magyarázható, hogy az szekunder esetekben szenvedő betegek egyensúlyrendszere károsodott, elsősorban a társuló egyéb vestibularis eltérés, mint például neuronitis vestibularis vagy előrehaladott MD miatt. Ezen

paraméterek további elemzése során a forehead covering area paraméter alacsonyabb szenzitivitást (TPR: 29%), de magasabb specificitást mutatott (TNR: 57%). A self spin paraméter szenzitívebb (TPR: 67%) és specifikusabb volt (TNR: 76%).

Annak meghatározása érdekében, hogy az US-COMP-CCG melyik paramétere lehet specifikus a centrális vestibularis rendellenességekre, az egyes paraméterek átlag \pm SD értékeit meghatároztuk mindkét csoport (kontroll és centrális vestibularis eltérésben szenvedők) esetén. A centrális vestibularis eltérésben szenvedő betegek esetén poszturális instabilitás volt detektálható, és az US-COMP-CCG alapján az instabilitás objektív regisztrálása sikeres volt. Meghatároztuk az egyes paraméterek specificitás és szenzitivitás értékeit, amely alapján a standing teszt paraméterei szenzitívebbnek, míg a stepping teszt paraméterei specifikusabbnak bizonyultak, amely a két teszt együttes alkalmazásának szükségességére utal.

A vestibularis és a cochlearis funkció összehasonlításához a MD-ben szenvedőket a PTA alapján osztottuk stádiumokba, amely szerint a legtöbb beteg C stádiumban volt, és ívjáratparézist 29 betegnél detektáltunk. Minden MD stádiumban megvizsgáltuk a PTA és a CVT eredmények közötti összefüggést, és kimutattuk, hogy az átlagos küszöbértékek a stádiumnak megfelelően növekedtek, azonban a CP% esetében ilyen korreláció nem volt egyértelműen azonosítható. A CP% és a dPTA között a lineáris ($R^2 = 0,06$) és nemlineáris korrelációt vizsgáló tesztek ($\rho = 0,245$, $p = 0,113$) sem mutattak korrelációt, valamint a CP% és a PTA között ($R^2 = 0,007$, $\rho = 0,11$, $p = 0,481$) sem. Kategóriaelemzés szerint sem volt a csoportok között összefüggés ($\kappa = 0,174$, 95%, CI: 0,431 - 0,0883).

Következtetések

A Sürgősségi Osztályon szédülés panasszal jelentkező beteg esetén a konkrét diagnózis és a beteg tájékoztatás gyakran hiányzik, amely a megfelelő

terápia és életmódbeli tanácsok híján a beteg fokozódó szorongásához vezet. Ezért fontos egy olyan protokoll megalkotása, amely segítséget nyújthat a korrekt diagnózishoz és terápiához.

A szédülő lakosság kezelésében az önkitöltős kérdőívek az információk egyedi részét képezik. A DHI kérdőív eredményei alapján az akut szédülést panaszoló és a vestibularis eltérés diagnózisával rendelkező beteg csökkent életminőséget jelez, ezért fontos a megfelelő kivizsgálás és az életminőség kérdőívvel történő felmérése. A perifériás vestibularis eltérések esetén otoneurológiai kivizsgálásra van szükség. További vizsgálat szükséges azoknál a betegeknél is, akiknek a DHI-értéke 16 pont felett van, mivel ez életminőség romlását jelzi.

Az US-COMP-CCG paramétereinek változása párhuzamos az MD progressziójával, és ez objektíven detektálható, függetlenül a beteg által szubjektíven megélt panaszoktól. A stádiumokat nemcsak a hallás, hanem az egyensúly monitorozása alapján is

nyomonkövethetjük. Az US-COMP-CCG képes hatékonyan regisztrálni az egyensúlyrendszer károsodását, azonban önmagában nem alkalmas a betegség diagnosztizálására.

Noha az ITS kezelés javíthatja a halláskárosodást, és csökkentheti a szédüléssel rohamok előfordulását, úgy tűnik, hogy US-COMP-CCG alapján nincs hatással a vestibularis funkciókra. Az irodalom alapján az ITS terápia hatékonysága nagyon változó, és objektív vestibularis tesztekkel nem volt szignifikáns változás regisztrálható, ezért további kutatás szükséges a terápia lehetséges előnyeinek vizsgálatára.

A klinikai gyakorlatban fontos az i-BPPV és a s-BPPV elkülönítése, mert a szekunder esetében nem elegendő kizárólag repozíciós manőver segítségével kezelni, hanem a társuló eltérés kezelésére is szükség van. Az US-COMP-CCG jelzi a társuló egyensúlyzavart az MD késői stádiumaiban, társuló vestibuláris migrén esetén, valamint neuronitis vestibularisban is.

A centrális vestibularis rendellenességek vizsgálata esetén megerősítettük, hogy ezen eltéréseknél poszturális instabilitás regisztrálható. Kutatásunk során az egyensúlyzavart objektíven regisztráltuk, és az esetek többségében súlyos eltéréseket tapasztaltunk. Ezért lényeges a beteg tanácsokkal való ellátása és a megfelelő vestibularis rehabilitáció.

Kutatásunk során kimutattuk, hogy az audiometriai eredmények változása nem mutat egyértelmű korrelációt a vestibularis rendszerben regisztrált változásokkal, ezért az MD során a cochlearis és a vestibularis funkcióvesztés között nincs szoros összefüggés. Következésképpen a terápia tervezéséhez és a diagnózishoz mindkét vizsgálat szükséges. A kalorikus teszt képes meghatározni az érintett laterális ívjárat és n. vestibularis működését, az audiometria pedig a fennálló halláscsökkenés súlyosságát mutatja.

A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények

1. **Maihoub S**, Tamás L, Molnár A, Szirmai Á. (2019) Usefulness of Ultrasound-Computer-Craniocorpography in Unilateral Ménière's Disease. Biomed Hub, 4: 500398.
2. **Maihoub S**, Molnár A, Fent Z, Tamás L, Szirmai Á. [Objective diagnostic possibility in the differentiation of idiopathic and secondary benign paroxysmal positional vertigo]. Orv Hetil, 2020; 161: 208-213.
3. **Maihoub S**, Molnár A, Csikós A, Kanizsai P, Tamás L, Szirmai Á. [What happens to vertiginous population after emission from the Emergency Department?]. Ideggyogy Sz, 2020; 73: 241-247.
4. **Maihoub S**, Molnár A, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. (2020) Comparative study between the Auditory and Vestibular functions in Ménière's Disease. Ear Nose Throat J, 30;145561320969448.
5. **Maihoub S**, Molnar A, Tamas L, Szirmai A. (2021) Intratympanic Steroid Therapy for Advanced Meniere's

Disease: Are There Effects on the Vestibular System?
JCDR, 15:1-4.

A disszertációtól független saját közlemények

1. Szirmai Á, **Maihoub S**, Tamás L. (2014) Usefulness of ultrasound-computer-cranioocorpography in different vestibular disorders. Int. Tinnitus J, 19: 6-9.
2. Mavrogeni P, Kanakopoulos A, **Maihoub S**, Maihoub S, Krasznai M, Szirmai Á. (2016) Anosmia treatment by Platelet Rich Plasma Injection. Int Tinnitus J, 20: 102-105.
3. Szirmai Á, **Maihoub S**, Tamás L. [Efficacy of assisted balance training in chronic vestibular vertigo]. Orv Hetil, 2018; 159: 470-477.
4. Molnár A, **Maihoub S**, Tamás L, Szirmai Á. (2019) Intratympanically administered steroid for progressive sensorineural hearing loss in Ménière's disease. Acta Otolaryngol, 139: 982-986.
5. Tamás TL, Garai T, Tompos T, **Maihoub S**, Szirmai Á. [The role of Hungarian-rooted scholars in the

development of Otoneurology]. *Ideggyogy Sz*, 2019; 72: 295-303.

6. Molnár A, **Maihoub S**, Fent Z, Tamás L, Szirmai Á. [Typical characteristics of the symptoms of patients suffering from Ménière's disease and the multidisciplinary approach]. *Orv Hetil*, 2019; 160: 1915-1920.

7. Molnár A, **Maihoub S**, Tamás L, Szirmai Á. (2019) Conservative treatment possibilities of Ménière's Disease, involving vertigo diaries. *Ear Nose Throat J*, 16: 145561319881838.

8. Molnár A, **Maihoub S**, Tamás L, Szirmai Á. [Possible effect of diabetes and hypertension on the quality of life of patients suffering from Ménière's disease]. *Orv Hetil*, 2019; 160: 144-150.

9. Szirmai Á, **Maihoub S**, Molnár A, Fent Z, Tamás L, Polony G. [Effect of the stapedius and tensor tympani muscles tenotomy on the quality of life of patients suffering from Ménière's disease]. *Orv Hetil*, 2020; 161: 177-182.

10. Molnár A, **Maihoub S**, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. (2020) Intratympanic gentamycine for Ménière's disease: is there a selective vestibulotoxic effect? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277: 1949-1954.