

**SEMMELWEIS EGYETEM  
DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2548.**

**MOLNÁR ANDRÁS**

**Fül-Orr-Gégészet, Fej-Nyaksebészet**

című program

Programvezető: Dr. Tamás László, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Szirmai Ágnes, egyetemi docens

# Ménière-betegség és életminőség: a diagnózis és a terápia komplex megközelítése

Doktori értekezés

**Dr. Molnár András**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók:

Dr. Simó Magdolna, Ph.D., egyetemi adjunktus

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

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Répássy Gábor Ph.D., c. egyetemi tanár

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

Dr. Horváth Tamás, Ph.D., főorvos

Budapest  
2021

## Tartalomjegyzék

<b>1. Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Bevezetés .....</b>	<b>8</b>
2.1. Ménière betegség és Ménière-szindróma .....	8
2.2. A Ménière betegségre jellemző tünetek, klinikai stádiumok .....	9
2.3. Az érintett betegek életminősége .....	11
2.4. A Ménière betegség patofiziológiai háttere.....	11
2.5. Etiopatogenezis .....	14
2.5.1. Genetikai háttér .....	14
2.5.2. Immunológiai eltérések, korreláció szisztémás autoimmun betegségekkel .....	15
2.5.3. Vírusinfekció-teória .....	16
2.5.4. Társbetegségek lehetséges hatása a betegség prognózisára .....	16
2.5.5. Lehetséges asszociáció a Ménière betegség és a vestibularis migrén között .....	17
2.6. Diagnosztikai lehetőségek.....	17
2.6.1. Diagnosztikus kritériumok .....	18
2.6.2. Spontán vestibularis tünetek értékelése.....	19
2.6.3. Hallásvizsgálatok .....	20
2.6.3.1. A glicerin teszt .....	20
2.6.3.2. Tisztahangküszöb-audiometria.....	21
2.6.2.3. Kiváltott válasz audiometria.....	25
2.6.4. Az egyensúlyrendszer eszközös vizsgálatai .....	27
2.6.4.1. Vestibularis kiváltott myogén válasz .....	28
2.6.4.2. A kalorikus ingerlés.....	29
2.6.4.3. Video-fejimpulzusteszt.....	30
2.7. A betegség komplex kezelési lehetősége .....	31
2.7.1. Akut rohamok kezelése .....	33
2.7.2. Későbbi rohamok megelőzése.....	33
2.7.3. A betahistin kezelés.....	35
2.7.4. Keringésjavító szerek .....	38
2.7.5. Intratympanális szteroid kezelés .....	38
2.7.6. Intratympanális gentamycin .....	39
2.7.7. Meniett device .....	40
2.7.8. Sebészi eljárások .....	40
2.7.9. Életmódbeli változtatások .....	42

<b>3. Célkitűzések</b> .....	44
3.1. A betegség epidemiológiai megoszlásának vizsgálata.....	44
3.2. A betegek által megélt szubjektív panaszok monitorozása, a multidiszciplináris megközelítés.....	44
3.3. A társbetegségek hatásának megfigyelése.....	45
3.4. Az életminőséget befolyásoló kezelések hatékonyságának elemzése.....	45
3.4.1. A betahistin kezelés alkalmazása.....	45
3.4.2. Kombinált terápia per os adagolható nootropikumokkal.....	45
3.4.3. Kúraszerű keringésjavító infúziós kezelések.....	46
3.4.4. Intratympanális dexamethason és a hallásjavulás kapcsolata.....	46
3.4.5. Az intratympanális dexamethason szédüléss rohamokra kifejtett lehetséges hatása.....	46
3.4.6. Intratympanális gentamycin és a szelektív vesztibulotoxicitás kérdése.....	46
3.5. A kalorikus teszt és a video-fejimpulzusteszt eredményeinek összefüggése.....	47
<b>4. Módszerek</b> .....	48
4.1. Betegcsoport.....	48
4.2. A gyógyszeres kezelés hatékonyságának utánkövetése.....	49
4.3. Kalorikus teszt és video-fejimpulzusteszt.....	50
4.4. Statisztikai elemzés.....	55
<b>5. Eredmények</b> .....	57
5.1. Epidemiológia.....	57
5.2. Tünetek monitorozása a szédülésnaplók alapján.....	60
5.3. Komorbiditások hatása a Ménière betegségre jellemző panaszokra.....	68
5.4. A tüneti kezelés lehetőségei.....	69
5.4.1. A betahistin terápia.....	69
5.4.2. Kombinált kezelés.....	74
5.4.3. Kúraszerű keringésjavító infúziós kezelések.....	75
5.4.4. Intratympanális dexamethason és a hallásromlás konzervatív kezelése.....	77
5.4.5. Az intratympanális dexamethason szédüléss rohamokra kifejtett lehetséges hatása.....	83
5.4.6. Intratympanális gentamycin.....	88
5.5. Kalorikus teszt és video-fejimpulzusteszt eredményeinek összehasonlítása.....	93
<b>6. Megbeszélés</b> .....	99
<b>7. Következtetések</b> .....	108
<b>8. Összefoglalás</b> .....	111
<b>9. Summary</b> .....	112
<b>10. Irodalomjegyzék</b> .....	113

<b>11. Saját publikációk jegyzéke .....</b>	<b>129</b>
11.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények.....	129
11.2. Az értekezés témájától független közlemények .....	130
<b>12. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>131</b>

## 1. Rövidítések jegyzéke

AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
AD	Autoszómalis Domináns
AP	Compound Action Potential
BPPV	Benignus Paroxysmalis Positionalis Vertigo
CI	Confidencia Intervallum
CM	Cochlear Microphonic
CMV	Citomegalovírus
COCH	Coagulation Factor C Homology
CP	Canal Paresis (Ívjáratparézis)
CT	Computer Tomographia
dB	Decibel
DHI	Dizziness Handicap Inventory (Szédülésterheltségi Skála)
DOR	Diagnosztikus Odds Ratio
DP	Directional Preponderance (Iránytúlsúly)
DPOAE	Distortion Product Otoacoustic Emission
EBV	Epstein-Barr Vírus
ECochG	Electrocochleographia
EH	Endolymphaticus Hydrops
ELSS	Endolymphatic Sac Surgery
ET	Extratympanális
ENG	Elektronystagmográfia
GA	Gain Érték
GA%	Gain Aszimmetria
H1, H3	Hisztaminreceptor 1-es és 3-as Típus
HIT	Head-Impulse-Test (Fej-Impulzusteszt)
HLA	Humán Leukocya Antigén
HSP	Heat Shock Protein (Hősokk Fehérje)
HSV	Herpes Simplex Vírus
Hz	Hertz
Ig	Immunglobulin

im.	Intramuszkuláris
IQR	Interquartile Range
ITG	Intratympanális Gentamycin
ITS	Intratympanális Szteroid
iv.	Intravénás
m.	Musculus
MAO	Monoamino-Oxidáz
MD	Ménière's Disease (Ménière Betegség)
mg	Milligramm
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRNS	Messenger RNS
mV	Millivolt
n.	Nervus
nucl.	Nucleus
PET	Pozitronemissziós Tomográfia
PPV	Paroxysmalis Positionalis Vertigo
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
SD	Standard Deviáció
SNP	Single Nucleotide Polimorphysm
SP	Summating Potential
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SSNHL	Sudden Sensorineural Hearing Loss
THI	Tinnitus Handicap Inventory (Fülzúgásterheltségi Skála)
TT	Transtympanális
ttkg	Testtömeg Kilogramm
VEMP	Vestibular Evoked Myogenic Potentials
VHIT	Video - Head - Impulse Testing (Video-Fejimpulzusteszt)
VM	Vestibularis Migrén
VNG	Videonystagmográfia
VOR	Vestibuloocularis Reflex
VPL	Ventralis Posterolateralis Nucleus
VPM	Ventralis Posteromedialis Nucleus

## 2. Bevezetés

### 2.1. Ménière betegség és Ménière-szindróma

A Ménière betegség (MD) patofiziológiai háttere a belsőfülben kialakuló endolymphaticus hydrops (EH). Típusos tünetei közé tartoznak a forgó jellegű szédüléssel rohamok, szenzorineurális halláscsökkenés, tinnitus, fül dugulásérzet, valamint a vestibuloreticularis pályák ingerülete miatt kialakuló vegetatív tünetek (hányinger és hányás) [1]. A betegség első leírása Prosper Ménière francia orvos nevéhez fűződik, aki 1867-ben a ma MD-nek nevezett entitás klinikai tüneteit írta le [2]. Ezután, 1938-ban Hallpike és Cairns mutatták ki a betegségre jellemző kórszövettani elváltozást a belsőfülben, a fokozott endolympha termelést, az EH-t, illetve az ennek következtében létrejövő erőteljes labyrinthus-tágulatot [3]. Később több szerző igazolta az eltérés jelenlétét, azonban a betegség etiológiai háttere a mai napig nem tisztázott kellőképpen [4-7].

A mindennapi orvosi gyakorlatban gyakran beszélnek Ménière-szindrómáról, ez azonban nem tévesztendő össze a betegséggel. Amíg a MD jól definiált klinikai entitás, addig Ménière-szindrómában csupán arról van szó, hogy a betegnek forgó jellegű szédüléssel rohamai állnak fenn, vegetatív tünetekhez társulva, ezek háttere azonban nem az EH, hanem a belsőfül számos eltéréséhez (például Lyme borelliosis, neurolabyrinthitis syphilitica, perilympha-fistula, trauma, belsőfül vérellátási zavarai) másodlagosan csatlakozhatnak [8, 9].

Noha a vestibularis rendszer eredetű szédülések közül egyértelműen a benignus paroxysmalis positionalis vertigo (BPPV) a leggyakoribb, a MD is előkelő helyet foglal el, második a sorban [10]. Prevalenciája az eltérő földrajzi elhelyezkedésű populációkban meglehetősen különböző, 30-50/100 000 értékre tehető. A nemek szerinti megoszlásban - ha nem is olyan erősen, mint például BPPV esetén - női dominancia figyelhető meg, az életkori csúcs pedig 20 és 50 év közé tehető [11].



## 2.2. A Ménière betegségre jellemző tünetek, klinikai stádiumok

A MD jellegzetes tünetei közé vestibularis, illetve cochlearis eltérések egyaránt tartoznak, amelyekhez vegetatív tünetek is társulnak. Vestibularis tünetek közül dominálnak a heves, forgó jellegű szédüléssel járó epizódok, amelyek néhány perctől akár több óráig is tarthatnak. Általában jellemző - és a betegség diagnosztikus kritériuma is -, hogy a rohamok 20 percnél hosszabbak, azonban nem haladják meg a 24 óra időtartamot [12, 13]. Akut roham alatt kiemelten fontos lehet a spontán vestibularis tünetek, valamint a harmonikus tünetcsoport vizsgálata, ilyenkor ugyanis a legtöbb objektív műszeres vizsgálat nem hajtható végre. A labirintus izgalmi tüneteként I-III. fokú nystagmus észlelhető, melynek gyors komponense az ép oldal felé mutat, a statokinetikus próbák - amennyiben végrehajthatók a roham alatt - szintén pozitívak, Romberg-próbában dőlés, vakjárásnál deviáció, Bárány-próbában félremutatás látható az érintett oldal irányába. A nystagmus, valamint a statokinetikus próbák alapján típusos, a perifériás vestibularis laesiókra jellemző harmonikus tünetcsoport rajzolódhat ki. Előrehaladott stádiumban a labirintus kiesés tüneteként a nystagmus iránya megfordul, a forgó jellegű rohamok helyett pedig szédülékenység (dizziness) és állandósult egyensúlyzavar jellemző [14].

A rohamok jellemzően cochlearis tünetekkel indulnak, egyrészt hirtelen fellépő, erős, bűgő jellegű fülzúgás jelentkezik. Ez állandósulhat a rohamok között is, ha a beteg már a sokadik ilyen szédüléssel járó epizódon esett át, ilyenkor a fülzúgás magas frekvenciájú, sziszegő jellegű. Másrészt hallásromlás is kialakul, amely szenzorineurális halláscsökkenés, és elsősorban a mély frekvenciákon figyelhető meg. A rohamok közötti szünetben jellemző a magas hangok felé fokozódó halláscsökkenés, ehhez társul az epizódok alatt a mély frekvenciákon mérhető hallásromlás. Szintén jellegzetes, hogy a betegség korai stádiumában a rohamok közötti időszakban a hallás maradéktalanul helyreáll, a későbbi stádiumokban jellemző azonban a progresszív, maradandó halláscsökkenés [15, 16]. A tipikus szédüléssel járó rohamok mellett a tisztahangküszöb-audiometriával dokumentált halláscsökkenés szintén a definitív MD diagnosztikus kritériuma [13]. A betegek állapotát a társuló vegetatív tünetek, nevezetesen a hányinger és hányás is jelentősen befolyásolják.

A tünetek jellegzetes megjelenése alapján négy stádium különböztethető meg. Az első stádiumban a beteg a szédüléssel rohamok közötti szünetben tünet-és panaszmentes: forgó jellegű szédülése megszűnik, hallása normalizálódik, általában tinnitusa is csökkenő tendenciát mutat. A betegség korai szakaszában előfordulhatnak monoszimptomás rohamok, ilyenkor csak halláscsökkenés, vagy csak szédülés jelentkezik.

A második stádiumra jellemző, hogy a rohamok között a hallás nem normalizálódik, a mély hangok területén, esetleg minden frekvencián mérsékelt fokú szenzorineurális halláscsökkenés figyelhető meg, amely azonban jellemzően fluktuáló tendenciát mutat. Ugyanígy állandósul a fülzúgás, azonban ez a szédülésre, egyensúlyzavarra nem jellemző.

Az előrehaladott, harmadik stádiumú betegségre jellegzetes a szédüléssel epizódok gyakoriságának fokozódása, emellett a halláscsökkenés és a tinnitus is állandósul, utóbbi kínzóvá, elviselhetetlenné válhat. A harmadik szakasz tartós fennállásakor a rohamok már ritkábban alakulnak ki, de az egyensúlyzavar, illetve a hallásromlás is állandó jelleggel fennáll [16, 17]. A negyedik stádium a kiégett MD, ilyenkor rohamok már nem fordulnak elő, de az egyensúlyrendszer működésének kiesése miatt az egyensúlyzavar állandó.

A MD ritka variánsának tekinthető az ún. Lermoyez-szindróma, melyet egyesek fordított MD-nek is neveznek. Ebben az esetben néhány nap, vagy hét alatt fokozódó halláscsökkenés és tinnitus jelenik meg, majd ezen panaszok szédüléssel rohamot követően mérséklődnek [18]. Ugyan nem gyakori (kb. 5-7%-ban fordul elő), de a betegeket különösen megterhelő jelenség az ún. vestibularis drop attack (vagy Tumarkin-féle krízis), melyre a hirtelen jelentkező, gyakran eleséssel járó rohamok jellemzők. Ezek nemcsak a betegség késői stádiumaiban, hanem kezdetben is előfordulhatnak. Háttér feltehetőleg az, hogy az endolympha-terekben létrejövő hirtelen nyomásváltozások ingerlik az otolith szerveket (otolith krízis), amelyek ennek hatására fokozzák az afferens rostok aktivitását [19].

A betegség spontán lefolyása kb. 8-10 év, a tüneti kezelés célja pedig a beteg minél korábbi stádiumban tartása. A terápiás célkitűzések közé az alábbiak tartoznak:

1. A szédülésszerű rohamok gyakoriságának, intenzitásának csökkentése, optimális esetben a rohammentes állapot elérése,
2. A hallás javítása,
3. A fülzúgás csökkenése.

### **2.3. Az érintett betegek életminősége**

A betegek életminősége szempontjából legmeghatározóbb tünet a heves, forgó jellegű szédülés, illetve a társuló vegetatív, valamint cochlearis tünetek, a nystagmus inkább diagnosztikai jelentőséggel bír. A rohamok spontán, általában kiváltó faktor nélkül jelentkeznek, a nap folyamán bármikor, akár alvás közben is. Az érintett betegek mindennapi életvitelét, így például a közlekedést, autóvezetést, munkavégzést a váratlanul megjelenő rohamok jelentős mértékben befolyásolják, akár életveszélyesek is lehetnek. A betegség progressziójával a halláscsökkenés elérheti a beszédfrekvenciákat, és a kínzó fülzúgással együtt állandósulhat a rohamok közötti időtartamokra is. Előrehaladott állapotban, az ún. kiegészítő stádiumban a vestibularis funkciók kiesése következtében már nem a szédülésszerű rohamok, hanem a krónikus egyensúlyzavar, pillanatos megszédülések és bizonytalanságérzés a jellemző. A tünetek csökkentése és az életminőség javítása szempontjából fontos, hogy a diagnózist mielőbb felállíthassuk, illetve az adekvát terápiás lehetőségeket biztosíthassuk. Ezekre elsősorban a terciér ellátásban, otoneurológiai szakambulanciákon van lehetőség.

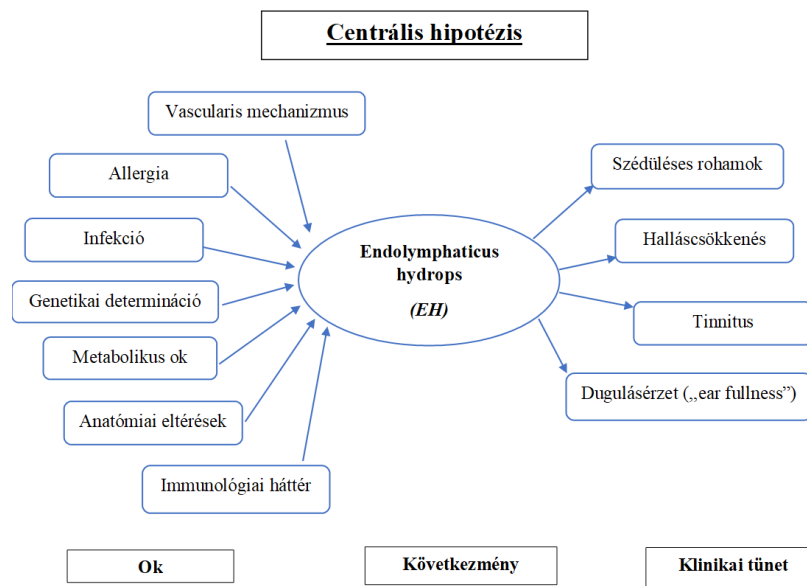
### **2.4. A Ménière betegség patofiziológiai háttere**

Az endolympha-tér tágulását az endolympha fokozott termelődése, vagy csökkent felszívódása okozza, azonban, hogy ezen eltéréseket pontosan milyen tényező(k) idézi(k) elő, a mai napig vitatott kérdés.

A rohamok kialakulásának magyarázata abban áll, hogy a tágulat miatt az endolympha tereket határoló membránok megrepednek, ennek következtében a

fiziológiásan egymástól elhatárolt endolympha és perilympa összekeveredik egymással [20]. A membrán ruptúrájának több predilekciós helye ismert, korábbi tanulmányok alapján gyakoribb cochlearis lokalizációban (Reissner membrán), de előfordul a vestibularis végkészülék esetében is (például utriculus, sacculus). Emellett, azokban az esetekben, amikor membrán ruptúrát nem detektáltak, permeabilitás változással magyarázták a rohamok kialakulását [21, 22]. Ismeretes tény, hogy amíg az endolympha  $K^+$  koncentrációja magas ( $[K^+] = 157 \text{ mM}$ ), addig a perilympa kálium ionokban szegény környezet ( $[K^+] = 6 \text{ mM}$ ). Ezen ion milieu létrehozása a stria vascularis  $Na^+/K^+$  ATP-áz működéséhez kötött a ductus cochlearisban. Az ionkoncentráció különbsége eredményezi az endolympha és a perilympa között mérhető 60-80 mV-os, pozitív potenciál-értéket, ez az ún. endocochlearis potenciál [23]. A magas káliumkoncentráció hatására a szőrsejtek és a vestibularis neuroepithelium  $K^+$  intoxikáció alá kerülnek, emiatt kezdetben az idegrostok depolarizálódnak, majd átmenetileg bénulnak. A membrán ruptúrája rövidebb-hosszabb idő alatt regenerálódik, ezzel párhuzamosan helyreáll az ionegyensúly is, amely a tünetek megszűnéséhez vezet. Ezen eltérések tehát kezdetben reverzibilisek, azonban ismételt léziók esetén a szőrsejtek motilitása sérülhet, az idegelemek degenerációja következhet be, amely a betegség stádiumának progresszióját idézi elő.

Korán fény derült tehát arra, hogy a MD-re jellemző tünetek kialakulásáért az EH a felelős. További kérdéseket vetett fel azonban, hogy a hydrops a patológiás folyamatban ok-e, vagy inkább következmény, illetve, hogy jelenléte szükségszerűen okozza-e a tünetek megjelenését. Ma már számos rizikótényezőt sikerült kimutatni a MD háttérében, ez a tény pedig rámutathat arra, hogy ugyan az EH megjelenik a betegségben, azonban inkább következményként, mint sem okként kell számontartani. Ezt a megközelítést az ún. centrális hipotézis segítségével demonstrálhatjuk [24].

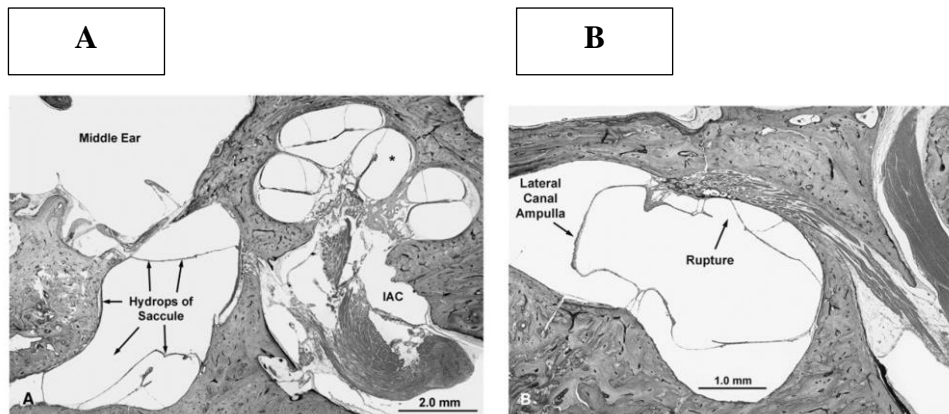


**1. ábra.** A centrális hipotézis (Saját ábra). A különböző, feltételezett okok miatt kialakul az EH, majd ennek megfelelően a tipikus klinikai tünetek. Az elmélet középpontjában („centrális”) az EH áll.

A centrális hipotézis (1. ábra) elméletének kialakulása arra vezethető vissza, hogy post mortem fénymikroszkóppal vizsgált Ménière-betegek belsőfüle egyetlen konzisztensen jelenlévő elváltozást igazolt, ez pedig az EH, az idegi elemek vagy a szőrsejtek, esetleg a stria vascularis degenerációja a legtöbb esetben nem volt kimutatható. Az elmélet kapcsán azonban felmerültek további kérdések. Egyrészt az, hogy valóban az EH felelős-e a tünetek kialakulásáért, másrészt, hogy amennyiben így is van, ennek következtében feltétlenül megjelennek-e a MD-re jellemző klinikai tünetek.

A kérdések megválaszolására átfogó tanulmány készült 2005-ben [24]. A kutatás során 1735 speciménből válogattak két szempont alapján: kerestek olyan eseteket, melyeknél korábban szövettanilag igazolt EH állt fenn, illetve olyanokat, melyeknél a betegek még életében igazolt Ménière-szindrómája volt; az így szelektált belsőfüleket fénymikroszkóp alatt vizsgálták (2. ábra). 28 olyan esetre derült fény, amelynél a Ménière-szindróma diagnosztizálása korábban megtörtént, ezek közül minden érintett labirintusban kimutatható volt az EH. Emellett 44 olyan szekunder hydropsos esetet vontak be, amelyeknél szövettanilag meghatározott EH állt fenn. Áttekintve a betegek dokumentációját kiderült, hogy közülük csupán 2 esetben jelentek meg a tipikus tünetek,

a többi 42 beteg esetében ezek hiányoztak. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy mivel a klinikai diagnózissal rendelkező Ménière-betegek esetében az EH mindig kimutatható volt, ezért a korreláció a betegség és az eltérés között egyértelmű, azonban nem beszélhetünk ok-okozati összefüggésről. Következésképpen az EH inkább szövettani kórjelzőként értékelendő, nem feltétlenül a tünetek közvetlen okaként.



**2. ábra.** Az EH szövettani ábrázolása. **A:** Bal oldali belsőfül metszete, súlyos fokú hydrops a sacculusban és a csigában. **B:** A laterális félkörös ívjárat metszete, ahol a hydrops mellett már ruptúra is látható. Ennek finom körvonala és a levált membránrészek hiánya arra utal, hogy a szakadás még premortem képződött. Az idegi elemek degenerációja nem látható. (Forrás: Merchant és mtsai, 2005.).

## 2.5. Etiopatogenezis

Arra nézve, hogy a fent részletezett EH háttérében milyen mechanizmus áll, univerzálisan elfogadott elmélet nincs, csupán feltételezések állnak rendelkezésre az esetleges rizikófaktorok szerepéről.

### 2.5.1. Genetikai háttér

Ismeretes, hogy a MD-re létezik familiáris predispozíció, azonban az ilyenkor fennálló hereditér MD külön csoportot képez a sporadikus esetektől, hiszen ennél a típusnál a betegség korábbi életkorban és/vagy súlyosabb tünetekkel, klinikai megjelenéssel manifesztálódik. Ugyanakkor meggyőző evidenciát, egyértelmű

asszociációt idáig mégsem sikerült meghatározni a MD és a különböző gének között. Az alábbiakban néhány potenciális gén szerepét ismertetjük.

A DFNA9 lókuszt esetén a mutációban érintett gén a COCH (Coagulation Factor C Homology), a mutáció öröklődésmenete pedig AD (Autoszómális Domináns). Ez egy belsőfül-specifikus gén, mutációjának eredménye pedig progresszív belsőfül-károsodás, melynek részeként az ún. AD, non-szindrómás halláscsökkenés mellett a MD-re jellemző tünetek is magas prevalenciával fordulnak elő. Egy korábbi kutatásban a mutáció igazolására 3, AD non-szindrómás halláscsökkenésben érintett család vizsgálata történt meg. A kutatásba egy nagy belga, és két kisebb holland családot vontak be, mindhárom családban a tagok több mint 25%-a MD-re jellemző tüneteket produkált [25].

Alapozva a hipotézisre, miszerint a MD autoimmun betegségekkel, vagy a belsőfül immunológiai eltéréseivel hozható összefüggésbe, felmerült a HLA (Humán Leukocytá Antigén) gének érintettségének lehetősége. Xenellis és *mtsai* [26] a Cw07 antigén összefüggését írta le; hasonló eredményeket értek el Koyama és *mtsai* a DRB1\*1602 allél kapcsán [27].

A HSP70 egy hősokk-fehérje, melyet a HSPA1A gén kódol. Az asszociáció lehetősége arra a tényre vezet vissza, mely szerint a betegség tünetei, azok súlyossága bizonyos esetekben kapcsolatba hozhatók a pácienseket érő pszichés stresszel. Kawaguchi és *mtsai* két SNP-t (Single Nucleotide Polimorphysm) vizsgáltak az említett génnel kapcsolatban, ezek közül az egyik (rs1043618) mutatott korrelációt a betegséggel. Fontos megjegyezni, hogy a polimorfizmus számos más betegséggel (például stroke, glaucoma, Parkinson-kór) is összefüggésbe hozható, noha érdekes, hogy ezek és a MD között nem mutatható ki kapcsolat [28].

### **2.5.2. Immunológiai eltérések, korreláció szisztémás autoimmun betegségekkel**

Az immunológiai eltérésekkel való korrelációra utal a HLA gének potenciális szerepe [26, 27], emellett felmerült a szisztémás autoimmun betegségekkel való asszociáció lehetősége is. Egy átfogó kutatásban 690 MD-ben szenvedőből 575 esetben sikerült kimutatni valamely faktor jelenlétét a szérumban. 8 beteg esetében rheumatoid

arthritis, 5 beteg esetében szisztémás lupus erythematosus, 4 beteg esetében pedig spondylitis ankylopoetica volt a társuló autoimmun betegség. Ebből következik, hogy MD-hez magas prevalenciával társulhatnak a különböző szisztémás autoimmun betegségek [29]. Autoimmun hypothyreosist is magas arányban detektáltak MD-ben, illetve megerősíti az asszociációt, hogy a hormonpótlást követően javultak a MD-re jellemző tünetek [30].

Az immunológiai eltérések kapcsán megemlítendő az allergia is, amely a modern kor egyik népbetegségének tekinthető. Számos allergiás megbetegedés, így például az étel-és pollenallergia, mint lehetséges rizikófaktor került kapcsolatba a MD-vel [31], egy kutatás pedig az allergia MD-ben jellemző prevalenciáját 41%-nak határozta meg [32].

### **2.5.3. Vírusinfekció-teória**

Akadnak olyan szerzők is, akik a vírusinfekciók, elsősorban neurotrop vírusok lehetséges kóroki szerepét hangsúlyozzák. Calenoff és *mtsai* specifikus, HSV-1, HSV-2 (Herpes Simplex Vírus), EBV (Epstein-Barr Vírus) és CMV (Citomegalovírus) ellen termelő IgE antitesteket mutattak ki a vizsgált Ménière-betegek szérumból [33]. Ezzel szemben Welling és *mtsai* a betegek endolymphájából nyert DNS minták vizsgálata kapcsán nem tudtak szignifikáns összefüggést kimutatni a neurotrop vírusok és a MD között, a kontrollcsoporthoz képest [34]. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy kimondhassuk vagy elvethessük a vírusinfekció-teóriájának lehetőségét.

### **2.5.4. Társbetegségek lehetséges hatása a betegség prognózisára**

Egy átfogó kutatásban számos társuló betegség, mint a migrén, hypothyreosis, allergia, szívkoszorúér-betegség vagy autoimmun eltérések kapcsolata mellett a diabetes és a hipertonia - a két gyakori, civilizációs betegségnek tekinthető elváltozás - negatív hatásait is vizsgálták a betegség progressziójával kapcsolatban. Eredményeik szerint diabetesben érintett betegek esetén gyakoribbak a szédüléssel járó epizódok, noha ez a metabolikus eltérés nem hozható összefüggésbe a rohamok időtartamával és a tünetek



súlyosságával. Hasonló kapcsolatot tártak fel a hypertonia esetében is, azonban az összefüggés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak [35].

### **2.5.5. Lehetséges asszociáció a Ménière betegség és a vestibularis migrén között**

A vestibularis migrén (VM) külön entitásként való kezelését sok szakember elutasítja, ennek oka részben az, hogy a betegségre jellemző tünetek gyakran átfednek más vestibularis (például MD, BPPV) és neurológiai (például basilaris migrén) eltérésekkel, erre a tényre már a betegség első leírója, maga Prosper Ménière is rámutatott. Egy kutatás szerint például a VM-ben szenvedő betegek 38%-ában volt megfigyelhető halláscsökkenés, fülnyomás-érzet és tinnitus társtünetként, és a Ménière-betegek körében 49%-ban fordultak elő a migrénre jellemző tünetek, mint a típusos migrénes fejfájás, vagy a fotofóbia [36].

A tünetek társulása azonban önmagában nem magyarázható a vestibularis végkészülék vérellátási zavarával. A magyarázat inkább a vestibularis pályarendszer összetettségében keresendő, ugyanis az afferens rostok számos kapcsolóállomáson mennek keresztül, így például szinaptizálnak a thalamusban is (VPL – Ventralis Posterolateralis Nucleus, VPM – Ventralis Posteromedialis Nucleus). A thalamus vizsgálata kapcsán (PET és MRI) fény derült arra, hogy a VM-ben megfigyelhető vestibularis tünetek valószínűleg a szenzoros információk integrációjának hibájára vezethetők vissza. Sőt, a thalamus aktiválása során elvégzett fMRI vizsgálatok esetében a migrénes epizódok megjelenésének gyakorisága arányos volt a stimuláció mértékével [37].

## **2.6. Diagnosztikai lehetőségek**

A MD diagnosztikája elsősorban a nemzetközi irodalomban megjelent protokollok szerint történik, melyek a tüneteket - a szédüléssel rohamokat és a tipikus halláscsökkenést - veszik alapul. Számos vizsgálati metodika áll azonban rendelkezésre, ezért a teljesség igénye nélkül néhány ezek közül is bemutatásra kerül.

### **2.6.1. Diagnosztikus kritériumok**

Bár a betegség diagnosztikájának a mai napig nincs „gold standardja”, a típusos panaszok tükrében azonban általában mégis jól diagnosztizálható. A jelenleg legújabb, nemzetközi szinten is elfogadott diagnosztikai kritériumokat a Bárány Társaság ajánlása (2015) tartalmazza. Ez alapján a definitív MD kritériumai a következők [13]:

1. Kettő vagy több spontán, tipikus szédüléssel roham, amely 20 percnél tovább tart, de nem haladja meg a 24 óra időtartamot.
2. Audiometriával megerősített szenzorineurális halláscsökkenés a mély-és közepes frekvenciák területén az érintett oldalon, legalább egyszer dokumentálva a rohamot megelőzően, roham alatt, vagy azt követően.
3. Fluktuáló aura tünetek az érintett oldalon (tinnitus, fülzúgás).
4. Minden más egyéb diagnózis kizárható.

A Bárány Társaság ajánlásában is szerepelnek különböző kategóriák, a korábbi AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery) 1995-ös ajánlása azonban részletesebb, a klinikai gyakorlatban előnyösebb. A séma alapján megkülönböztethetünk „biztos” (certain MD), „definitív” (definite MD), „valószínű” (probable MD) és „lehetséges” (possible MD) betegséget (1. táblázat) [38].

**1. táblázat.** Az AAO-HNS diagnosztikus kritériumai (1995).

<b>„Possible Ménière’s disease”</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MD-re jellemző szédüléssel epizód, de dokumentált halláscsökkenés nélkül</li> <li>• Vagy szenzorineurális halláscsökkenés, amely konstans vagy fluktuáló jellegű, egyensúlyzavarral, de tipikus rohamok nélkül</li> <li>• Minden más egyéb, lehetséges ok kizárható</li> </ul>
<b>„Probable Ménière’s disease”</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Legalább egy tipikus szédüléssel epizód</li> <li>• Legalább egyszer audiometriával megerősített halláscsökkenés</li> <li>• Tinnitus és/vagy dugulásérzet az érintett fülben</li> <li>• Minden más egyéb, lehetséges ok kizárható</li> </ul>
<b>„Definite Ménière’s disease”</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Két vagy több, legalább 20 percig tartó szédüléssel roham</li> <li>• Legalább egyszer audiometriával megerősített halláscsökkenés</li> <li>• Tinnitus és/vagy dugulásérzet az érintett fülben</li> <li>• Minden más egyéb, lehetséges ok kizárható</li> </ul>
<b>„Certain Ménière’s disease”</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tünetek alapján definite MD + kórszövettanilag igazolt EH</li> </ul>

**2.6.2. Spontán vestibularis tünetek értékelése**

A spontán vestibularis tünetek vizsgálatakor a spontán nystagmus, valamint a statokinetikus próbák együttes értékeléséről van szó, ennek eredménye alapján rajzolódhat ki a harmonikus, vagy pedig a diszharmonikus tünetcsoportra jellemző együttes. Ezek vizsgálata az objektív vizsgálatokat megelőzően is lényeges, fontos továbbá az akut betegellátásban is. Perifériás károsodásokra jellemző az ún. harmonikus tünetcsoport, ilyenkor a nystagmus iránya ellentétes a statokinetikus próbákban (Romberg-próba, nehezített Romberg-próba, Bárány-próba, Babinski-Weil vizsgálat) látható dőlés, félremutatás, deviáció irányával. A „harmonikus” kifejezés és a leírt tünetek látszólagos ambivalenciát kelthetnek, ez abból adódik, hogy történelmi okokból a nystagmust a gyors komponens alapján tipizáljuk, noha tudjuk, hogy a lassú komponens ered a labyrinthusból, a gyors komponens pedig az agytörzsi kompenzációnak felel meg.

Centrális károsodásokban jellemző a diszharmonikus tünetcsoport, amikor is a nystagmus fő iránya megegyezik a dőlés, deviáció irányával. Természetesen ezeket a paramétereket, főként a statokinetikus próbák eredményeit csak abban az esetben tudjuk meghatározni, ha a beteg a roham alatt vizsgálható állapotban van.

A spontán vestibularis tünetek vizsgálata ugyan fontos lépés, de csak tájékozódó képet ad arról, hogy a betegnek centrális vagy perifériás eredetű panaszai vannak-e. Ez fontos lehet a háziorvosoknál, vagy sürgősségi osztályokon, ahol ennek segítségével a vizsgáló személyzet eldöntheti, hogy neurológiai, vagy fül-orr-gégészeti osztályra irányítsák-e a beteget. Ahhoz azonban, hogy az egyensúlyrendszer állapotáról pontos képet kaphassunk, provokációs vizsgálatokat kell végrehajtanunk. Ahogy az elnevezés is utal rá, ezen vizsgálatok provokálják a panaszokat, ezért nyilvánvalóan csak az akut szakasz lezajlását követően hajthatjuk végre őket, amikor a társuló vegetatív tünetek megjelenésének valószínűsége jelentősen csökken [16].

### **2.6.3. Hallásvizsgálatok**

#### **2.6.3.1. A glicerin teszt**

A glicerin teszt lényege, hogy a beteggel 1,5 g/ttkg glicerint itatnak meg, és az ennek következtében kialakult hallásváltozást vizsgálják. A teszt pozitivitása esetén a hallás jelentősen javul (ez audiometriával is megerősíthető), a fülzúgás intenzitása is csökken. A teszt pozitivitása a következőképpen definiálható: legalább 15 dB javulás, amely legalább három frekvencián detektálható. Feltételezett hatásmechanizmusa az lehet, hogy a glicerin egészséges kísérleti állatok esetén is fokozza a glikoproteinek szekrécióját a saccus endolymphaticusban, amelyek ozmotikus hatásuk miatt fokozzák az endolympha elfolyását [39]. Korábban a glicerin teszt hatását tisztahangküszöb-audiometria, valamint otoakusztikus emisszió - DPOAE (Distortion Product Otoacoustic Emission, Disztorziós Kombinációs Hang Emisszió) segítségével vizsgálták. A DPOAE esetén legalább 5 dB amplitúdó emelkedést tekintettek szignifikánsnak, amely legalább két frekvenciát érintett. Audiometriával megerősített pozitív glicerin tesztet a vizsgált Ménière-betegek 47%-ánál, míg otoakusztikus emisszióval csupán 39%-nál detektáltak. Az audiogramok

alapján a legkifejezettebb változás a tesztelés harmadik óráját követően alakult ki, 1500 Hz frekvencia alatt. A DPOAE esetén az első órában alakult ki a legkifejezettebb amplitúdó emelkedés, a 2000, 3000 és 4000 Hz frekvenciákon [40]. A kontrollcsoportban ugyan audiometriai pozitivitás csupán 5%-ban volt detektálható, míg otoakusztikus emisszióval egyetlen esetben sem, a fenti eredmények alapján azonban a teszt nem tekinthető elég specifikusnak és szenzitívnek a betegség diagnózisához.

### 2.6.3.2. Tisztahangküszöb-audiometria

A MD diagnózisában és követésében a leggyakrabban használt hallásvizsgálat a tisztahangküszöb-audiometria, segítségével meghatározható a hallásküszöb, illetve a tinnitus frekvenciája és intenzitása is (ún. tinnitometria). A kritériumrendszerek alapján a dokumentált halláscsökkenés a diagnózis egyik lényeges feltétele [13, 38]. Az AAO-HNS ajánlása alapján a diagnózis felállításához legalább egyszer dokumentálni kell a halláscsökkenést. Ennek a különböző mély frekvenciákon (250, 500, 1000 Hz) átlagolva meg kell haladnia a 15 dB értéket, miközben a magas frekvenciákon (1000, 2000, 3000 Hz) normális értékeket ad; vagy a különböző hangmagasságokon (500, 1000, 2000 Hz) meghaladja a 20 dB-t a másik, érintetlen fülhöz viszonyítva (2. táblázat). Kétoldali betegség esetén a küszöb-emelkedés meghaladja a 25 dB-t (500, 1000, 2000, 3000 Hz) [38].

**2. táblázat.** A hallásküszöb-emelkedés referencia értékei MD-ben. (Saját táblázat, az AAO-HNS kritériumrendszere alapján, 1995).

	<b>Küszöb – emelkedés</b> (átlag)	<b>Érintett frekvencia (Hz)</b>
<b>Egyoldali betegség</b>	<b>15 dB</b> <	250, 500, 1000
	<b>20 dB</b> <, a másik fülhöz képest	500, 1000, 2000, 3000
<b>Kétoldali betegség</b>	<b>25 dB</b> <	500, 1000, 2000, 3000

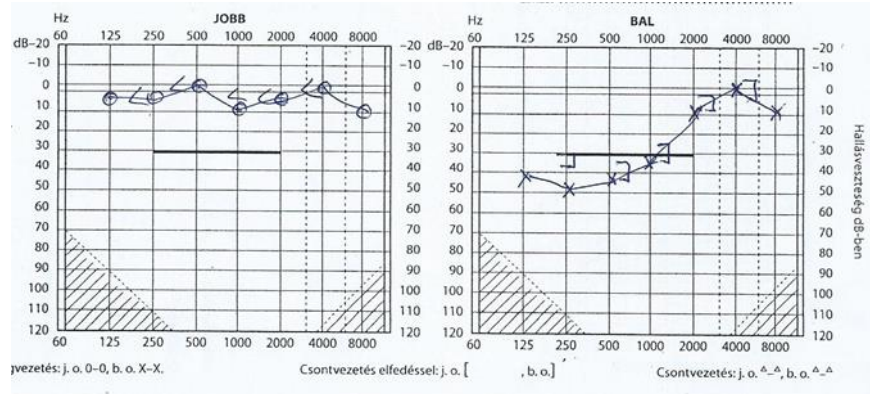
A küszöbemelkedés átlagos értéke alapján különböző stádiumokba sorolható (3. táblázat) a betegség (mérés az 500, 1000, 2000 és 3000 Hz-es frekvenciákon, a kezelést megelőző 6 hónapban legrosszabb értékeket mutató audiogramot figyelembe véve).

**3. táblázat.** „Staging” a MD „definite”/„certain” stádiumaiban (Saját táblázat, az AAO-HNS kritériumrendszere alapján, 1995).

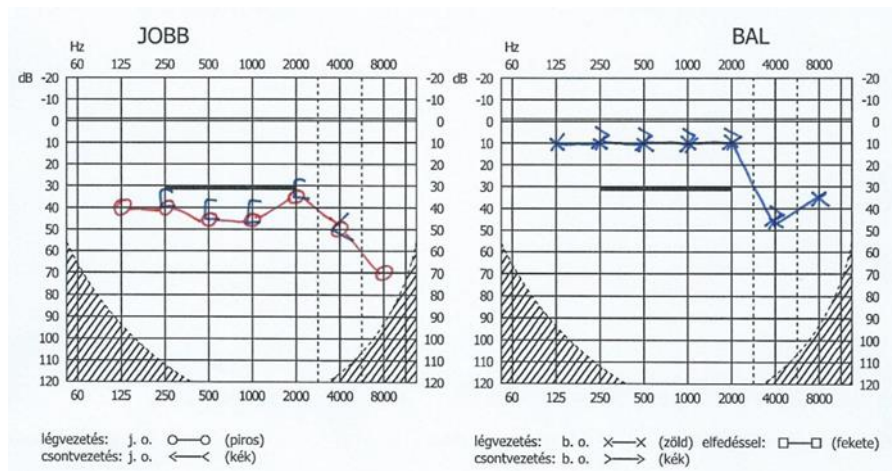
Stádium	Átlagos küszöb-emelkedés (dB)
1.	25 ≥
2.	26 – 40
3	41 – 70
4.	70<

A 3. ábrán látható a betegség egyes stádiumaira jellemző, típusos audiogramok rajzolata. Jellegzetes, hogy a progresszióval arányosan a szenzorineurális halláscsökkenés a betegségben érintett oldalon egyre kifejezettebb lesz, vagyis egyre több frekvencián mérhető, illetve egyre nagyobb fokú. Jellemző, hogy korai stádiumban csak a mély frekvenciák területén mérhető halláscsökkenés, később azonban megjelenik a magas frekvenciákon is. Ezen szabályszerűségnek feltehetően anatómiai-élettani oka lehet, nevezetesen a Békésy György által felfedezett haladóhullám-elmélet és a frekvenciadiszkrimináció-elve az alapja. Ennek értelmében a mély hangokat a cochlea membrana basilarisának csúcsi részében dolgozzuk fel, ahol a membrán fizikai tulajdonságai eltérők, mint a bázison. Itt a membrán ugyanis kevésbé rigid és feszes, emiatt még kezdeti EH mellett is kevésbé deformálható a hanghullámok által, mint a bázison található membrán, amely a magas hangok leképezéséért felelős [41-43]. A betegség előrehaladásával, ahogy a halláscsökkenés eléri a beszédfrekvenciákat, jellemző lehet a szóértési nehezítettség is, ezt a beszédteszt segítségével vizsgálhatjuk. MD-ben a rohamok között ennek értéke átlagosan 55-85% közé tehető, rohamok alatt ennél jóval rosszabb eredményeket is mutathat [44].

A



B



**3. ábra.** Tipikus MD audiogramok. (A): kezdeti MD, közepes fokú szenzorineurális halláscsökkenés az érintett (bal) oldalon a mély frekvenciákon, a másik oldalon ép hallás. (B): Előrehaladott stádiumú MD, pancochlearis, közepes fokú szenzorineurális halláscsökkenés az érintett (jobb) oldalon, a magas frekvenciákon mindkét oldalon presbyacusicus. A Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika beteganyagából.

A jellegzetes lefutású audiogramok tehát jellemzők a betegség egyes stádiumaira, de kérdéses volt, hogy a hallásvesztés mértéke és a betegség kezdetének időpontja, a betegség időtartama között is fennállnak-e ezen összefüggések. A kérdés tisztázására Mateijsen és *mtsai* átfogó tanulmányt készítettek. Ennek során 111 Ménière-beteg hallásromlását vizsgálták és ők is megállapították, hogy MD-ben jellemző a hallásromlás mind a küszöb-audiometriás, mind a beszéd-audiometriás eredmények alapján, noha ennek mértéke nem függ a betegség kezdete óta eltelt időintervallumtól. Ez azzal

magyarázható, hogy a betegség stádiumai esetlegesen irregulárisan követik egymást, és nincsenek feltétlenül összefüggésben az eltelt idővel, főleg abban az esetben, ha a beteg megfelelő kezelés alatt áll. A jelenség, mely szerint idősebb emberek esetén a küszöbemelkedés mértéke kifejezettebb, valószínűleg a presbyacusicus jelenlétével magyarázható; nem a betegségben eltöltött évekkel hozható összefüggésbe. A hallásromlás és a szubjektív halláscsökkenés között nem, vagy legalábbis nem feltétlenül mutatható ki korreláció. Erre utal az az eredmény is, amely szerint még 40 dB-es küszöbemelkedés mellett is 100%-os értéket ad a beszédteszt eredménye. Következésképp, a hallásromlás vizsgálatánál a betegnek a tünetekkel kapcsolatos szubjektív tapasztalatait is figyelembe kell venni, hiszen ez a beteg életminőségének érzékenyebb indikátora. Kizárólag bilaterális MD esetén volt szignifikáns összefüggés kimutatható a betegség időtartama és a hallásromlás mértéke között, ez alátámaszthatja a kétoldali betegség külön entitásként való kezelését [45]. Megjegyzendő, hogy a beszédtesztet szabad hangtérben is végezhetjük (például hallókészülékkel ellátott betegek esetén), ahol maszkolás nélkül a jobban halló fül működése dominál, így jobb eredményt mutathat a teszt eredménye. Az idézett tanulmány metodikai részéből ez egyértelműen nem derül ki, így limitációnak tekinthető.

A betegség korai szakaszában előfordulhat, hogy a szenzorineurális halláscsökkenés mellett kismértékű vezetési hallásromlás is kimutatható. A jelenség valószínűleg a belsőfül-hydrops által létrehozott nyomásváltozással magyarázható, amely áttevődve a középfül apparátusára, megfeszíti a stapestopat rögzítő ligamentum anulare, ezzel komprimálja a stapestopat, de nem fixálja azt. Ezért a vezetési halláscsökkenés mellett a stapedius reflex gyakran normális latenciával váltható ki. Yetiser és *mtsai* kutatásukban a vizsgált 84 MD beteg közül 24 esetében detektáltak vezetési hallásromlást is, legalább 2 vagy több frekvencián [46, 47].

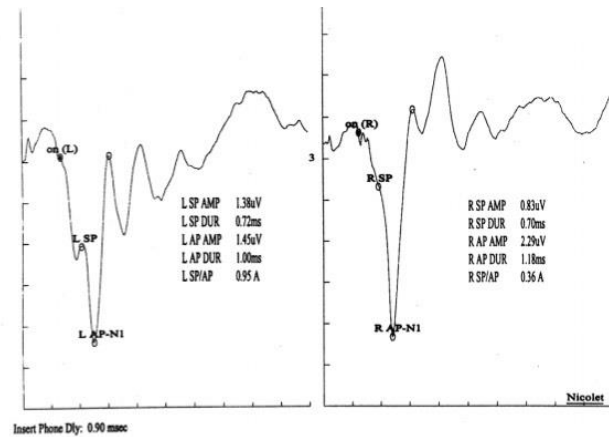


### 2.6.2.3. Kiváltott válasz audiometria

Ebben a csoportban az electrocochleographia (ECochG) és az agytörzsi kiváltott válasz audiometria (BERA, Brainstem Evoked Response Audiometry) terjedt el leginkább a gyakorlatban. Előbbi az EH in vivo vizsgálatára alkalmas, utóbbi pedig a retrocochlearis laesiók, a vestibularis schwannoma kizárása érdekében lényeges.

Noha a MD-re jellemző EH ma már bizonyítottan a betegségre jellemző patológiai marker, azonban ennek kimutatása szövettani vizsgálattal csak post mortem lehetséges. Az EH in vivo kimutatására alkalmas eszköz az ECochG. Ennek alapja a csigában lezajló mechanoelektrikus transzdukció folyamata, ugyanis a hangingeretek által keltett nyomáshullám elmozdítja a szőrsejtek sztereocíliumait, ionáramok létrejöttét eredményezve. Az így kialakuló elektromos potenciálváltozások elektródák segítségével elvezethetők és regisztrálhatók, ez adja az ECochG elvi alapját. Az elektródát elhelyezhetjük a külső hallójáratban (ET - Extratympanális), a dobhártya felszínére (Tympanális) vagy invazív módszerrel, egy tű segítségével a dobhártyán keresztül, közvetlenül a promontoriumra (TT - Transtympanális ECochG). Segítségükkel a cochlea és a hallóideg hanginger hatására (ez lehet klikk inger vagy „tone burst”) létrejövő aktivitását regisztrálhatjuk. Az ECochG hullám az ingert követő 2-3 milliszekundumon belül jelenik meg.

Az electrocochleogramon (4. ábra) kirajzolódó hullámok a nyugalmi potenciálból, valamint a hanginger hatására létrejövő akciós potenciálból tevődnek össze, melyek a csigából és a hallóidegből származnak, ezért három komponensből állnak: CM (Cochlear Microphonic), SP (Summating Potential) és AP (Compound Action Potential) potenciálok. EH esetén, mivel a membrana basilaris a scala tympani felé tér ki, az ionáramok fokozódnak, illetve aszimmetrikussá válnak, az SP amplitúdójának növekedését eredményezve. MD esetén tehát informatív paraméter az SP, azonban szokás meghatározni az SP/AP hányadost is, amennyiben ennek értéke  $40-50\% <$ , EH állhat a háttérben [48-50].



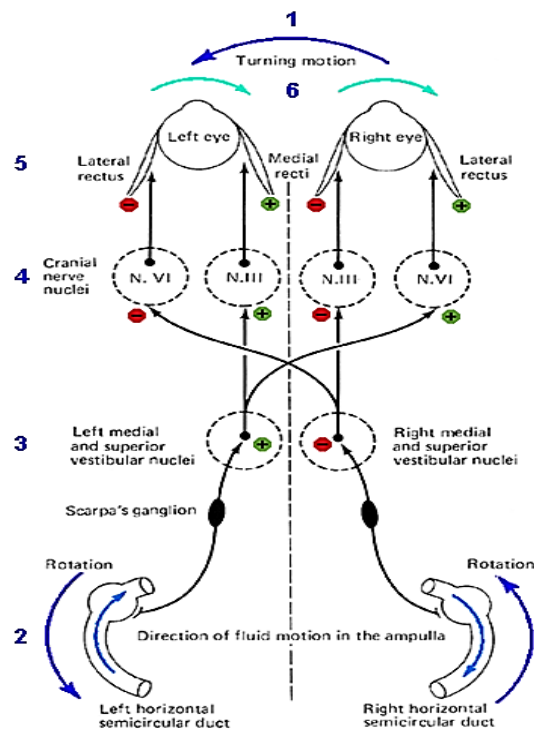
**4. ábra.** Elektrocochleogram MD betegről, érintett oldalon (ábra bal oldala) SP-amplitúdó növekedés, emelkedett SP/AP arány. Az egészséges oldalon (jobb) normál paraméterek. (Forrás: Ferraro és mtsai, 2006.)

Összességében azt mondhatjuk, hogy az ECoChG specifikus az EH-ra, azonban nem kifejezetten specifikus (20-65%). 2012-ben 250 MD-ben érintett beteg vizsgálata történt meg. Arra kerestek választ, hogy a három elterjedt diagnosztikai rendszer, vagyis az AAO-HNS ajánlása, a Gibson-score, illetve az ECoChG eredményei mennyire korrelálnak egymással. Az eredmények értékelése, feldolgozása és a ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) görbe felvételét követően arra jutottak, hogy a pozitív ECoChG paraméterek és a Gibson-score értékei között volt a legnagyobb összefüggés [50]. Fontos azonban hozzátenni, hogy a néhány ellentmondás miatt a betegség diagnózisában a különböző módszerek együttes alkalmazására van szükség, nem nevezhetünk ki egyetlen módszert sem a diagnosztika egyedüli „gold standard”-jaként.

A BERA fontos eszköz a retrocochlearis laesiók kizárásában, ugyanakkor lényeges, hogy korábbi tanulmányok, összevetve az MR vizsgálattal, csupán 74%-nak határozták meg a szenzitivitás, míg 71%-nak a specificitás értékeit. Az eredmények miatt lényeges, hogy a BERA vizsgálatot mindig koponya MR vizsgálattal kiegészítve alkalmazzuk [51]. Az EH regisztrálására három lehetséges eltérést írtak le: rövidebb V. hullám látencia, megkésett V. hullám látencia és az I., III. és V. hullám látencia „shift”. Az utóbbi, vezetési eltérésre jellemző komponens feltehetőleg a stapestalp EH miatti elmozdulásával magyarázható [52].

#### 2.6.4. Az egyensúlyrendszer eszközös vizsgálatai

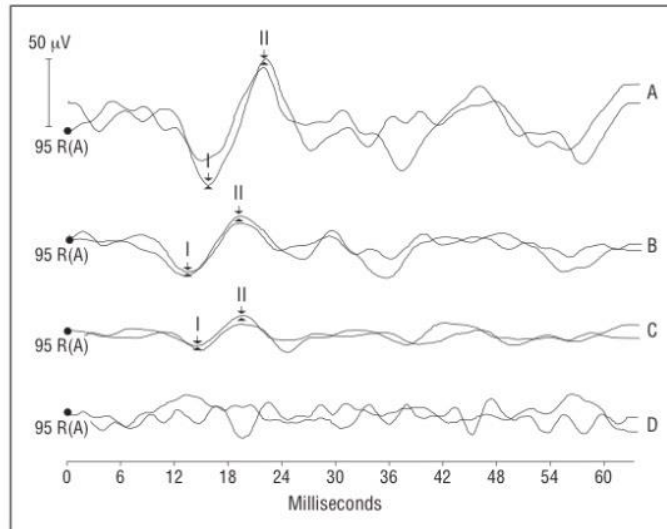
Az ebben a fejezetben bemutatásra kerülő eszközök segítségével az egyensúlyrendszer működése objektíven vizsgálható. MD-ben két, a mindennapi gyakorlatban használat vizsgálat a kalorikus ingerlés ENG (Elektronystagmográfiás) vagy VNG (videonystagmográfiás) regisztrálással és a HIT (Head-Impulse Test), vagy video regisztrálással a vHIT. Lényeges lehet továbbá a VEMP (Vestibular Evoked Myogenic Potentials, Vestibularis Kiváltott Myogén Válasz) alkalmazása is. Mindegyik vizsgálat esetén közvetlenül a VOR (Vestibulo-Ocularis Reflex) vagy a sacculocollicus reflex vizsgálható, amely közvetve szolgáltat információt a vestibularis rendszer állapotáról. A VOR fő feladata a megfigyelt kép fixálása a retinán, ezt a funkciót a félkörös ívjáratok teszik lehetővé. Az ívjáratok szöggyorsulást-érzékelő transzducernek tekinthetők, melynek alapja, hogy fejfördítés hatására - a folyadék tehetetlenségénél fogva - az endolympha mozgása elmarad a csontos labirintus falához képest. Ez az Ewald törvények értelmében a fejfördítésnek megfelelő oldalon az ampulla felé (ampullofugalis), ellentétes oldalon pedig az ampullától elfelé (ampullopoetalis) irányuló áramlást indukál. Ennek megfelelően, ha például a bal oldali ívjáratokban található vestibularis érzékszervek ingerületleadása fokozódik (ahogy az 5. ábrán is látható), és az ingerület az afferens neuronokon keresztül a bal oldali nucl. vestibularis medialisba (Schwalbe-mag) jut, akkor eközben a jobb oldali receptorok ingerület-leadása csökken. A bal oldali Schwalbe-mag neuronjai serkentik a jobb oldali n. abducens magjának motoros neuronjait, melynek interneuronjai a fasciculus longitudinalis medialisson keresztül a bal oldali n. oculomotorius magjának motoros neuronjaival szinaptizálnak. Mivel a jobb n. abducens a jobb oldali m. rectus lateralist, a bal n. oculomotorius pedig a bal m. rectus medialis idegzi be, ezért az azonos irányú húzóhatás következtében a szemek jobbra térnek ki, lehetővé téve az eredeti kép fixálását a retinán [53]. Bárány Róbert mellett Hőgyes Endre neve is fontos a VOR működésével kapcsolatban, hiszen elsőként ő írta le a reflex működését [54].



5. ábra. A VOR (University Of Minnesota; magyarázatot ld. a szövegben).

#### 2.6.4.1. Vestibularis kiváltott myogén válasz

A VEMP két formája az ocularis (o-VEMP) és a cervicalis (c-VEMP) típus. Utóbbi regisztrálásának elvi alapja az ún. sacculocollicus reflex, egy diszinaptikus reflexív, melynek első állomása a sacculus, innen haladnak az idegrostok a vestibularis magvakba, majd szinaptizálnak a m. sternocleidomastoideus magjaival, szerepe pedig a nyaki izomzat tónusának szabályozása. O-VEMP esetén a VOR működése vizsgálható. Az eljárás jelentősége a MD diagnózisában abban áll, hogy a cochlea mellett az EH második leggyakoribb lokalizációja a sacculus.



**6. ábra.** VEMP eredmények MD-ben. **A:** Augmentált (IAD ratio: 0,33<), **B:** Normál, **C:** Deprimált (IAD ratio: - 0,33>), **D:** Hiányzó reflex. (Forrás: Chen és *mtsai*, 2003.; magyarázatot ld. a szövegben).

A reflex kiváltásához alkalmazott stimulus rövid, „tone burst” hanginger, jelen esetben (6. ábra) 500 Hz frekvencián, 85 dB intenzitású ingereket alkalmaztak. Az eredmények értékeléséhez az IAD ratio meghatározása szükséges: ez a p13 (az ábrán „I.” jelzésű) csúcs (peak) és az n13 („II.”) peak amplitúdójának különbsége (p13-p23), normál tartománya  $0,13 \pm 0,10$  SD. A VEMP főként a MD stádiumbeosztásában hasznos eszköz [55].

#### 2.6.4.2. A kalorikus ingerlés

A kalorikus ingerlés lényege, hogy levegő vagy víz segítségével ingereljük a külső hallójárat csontos falát, amelynek következtében endolympha-áramlás jön létre a horizontális ívjáratokban. Ehhez a testhőmérséklettől +/- 7 °C-kal eltérő víz/levegő szükséges, a nyugalmi tónusfokozódás eredményeként pedig nystagmus jön létre, amelyet ENG vagy VNG segítségével regisztrálhatunk [56]. Az Ewald-és Flourens-törvények értelmében meleg inger hatására a nystagmus az ingerelt fül felé, hideg inger hatására pedig ellentétes irányba mutat. Fiziológiásan a két hideg és két meleg ingerre létrejött nystagmus amplitúdója, frekvenciája, időtartama megegyezik [57]. A vizsgálat

eredményeként a módosított Jongkees' formula segítségével meghatározhatók a CP% (Canal Paresis, Ívjáratparézis) és a DP% (Directional Preponderance, Iránytúlsúly) paraméterek, előbbi inkább perifériás, utóbbi inkább centrális egyensúlyrendszeri léziók esetén regisztrálható [58]. A CP% normáltartománya korábbi tanulmányok alapján a következőképpen határozható meg: normál (20%>), közepes (21-40%) és súlyos (40%<) mértékű működéscsökkenés [59]. A vizsgálat hátránya ugyanakkor, hogy csak a horizontális ívjárat ént a n. vestibularis superior működése vizsgálható, emellett az alkalmazott stimulus a nem-fiziológiás, alacsony frekvenciájú tartományban (0,002-0,004 Hz) van. A hosszadalmas vizsgálat és a provokált szédülés, valamint vegetatív tünetek megterhelők lehetnek a betegek [60]. Egyes kutatások szerint azonban a vestibularis eltérésekben magas a specificitása és szenzitivitása [61].

MD esetén viszonylag gyakran látható az érintett labirintusban az ívjáratparézis jelensége, főleg a betegség előrehaladott stádiumaiban. Egy korábbi kutatás alapján a kalorikus ingerlés 73%-ban mutatkozott kórosnak a vizsgált MD betegek körében [62]. Ugyanakkor fontos, hogy a kalorikus ingerléses lelet önmagában nem tudja egyértelműen sem megerősíteni, sem pedig kizárni a MD lehetőségét, ezért is fontos, hogy a különböző, modern műszeres vizsgálatot a betegek panaszaival, tüneteivel együtt értékeljük.

### **2.6.4.3. Video-fejimpulzusteszt**

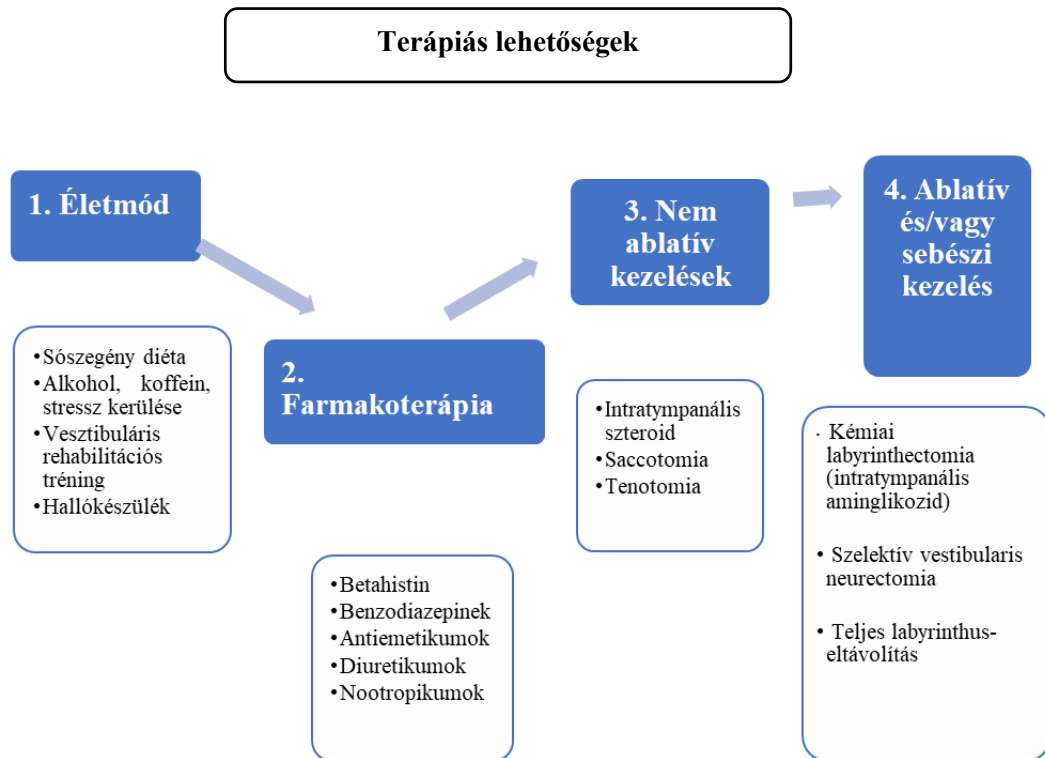
A vHIT az egyik legmodernebb eszköz a vestibularis rendszer vizsgálati lehetőségei között, amely a sok egyéb módszer mellett a VOR működésének regisztrálását teszi lehetővé. Ennek alapja, hogy egészségesen működő labirintus és reflex esetében a páciensek hirtelen fejmozdítások közben is képesek egy pontra fixálni tekintetüket, perifériás lézió esetén viszont a bulbusok egy pillanatra kitérnek a fejmozdítás irányába, majd hirtelen ugranak vissza a tekintetet fixáló pozícióba, ez az ún. szakkád jelensége [54]. A vizsgálat során megfelelő irányú (horizontális vagy vertikális), kis amplitúdójú (10-20°), gyors (3000-4000°/s<sup>2</sup>), nagy sebességű (100-200°/s) pillanatszerű fejmozgatásokkal ingereljük a megfelelő félkörös ívjáratokat. A szem-és fejmozgásokat a készülék egy szemüvegbe épített kamera segítségével rögzíti, majd az eredményeket elektronikus feldolgozás után jeleníti meg [63]. A kellően nagy gyorsulás hatására az ellenoldali gátló impulzusok gátlás alá kerülnek (ún. „push-pull” mechanizmus), ezért a szemmozgásokat csak a fejfördítés irányába eső ívjárat határozza meg [64, 65]. A

végkészülék ingerelhetőségét % gain-ben jeleníti meg (GA), amely azt mutatja meg, hogy a szemek mozgásának sebessége hány %-a a fejmozgások sebességének, normál értéke 1, tehát 100%, de  $0,8 <$  normálisnak tartjuk; emellett a két oldal közötti aszimmetriát is meghatározza (GA%) [66, 67]. A vizsgálat előnye, hogy gyors, külön-külön vizsgálhatók az egyes ívjáratok, és a kalorikus ingerléssel ellentétben a fizioiógiasnak megfelelő magas frekvenciatartományban ( $2,5 \text{ Hz} <$ ) vizsgálja a végkészüléket [66]. További előny, hogy ágymelletti vizsgálatként is használható [68, 69].

2017-ben Cordero-Yanza és *mtsai* átfogó retrospektív vizsgálatot végeztek a kalorikus ingerlés és a vHIT hatékonyságáról a MD diagnózisában. A CP% vizsgálata esetén kórosnak akkor voltak tekinthetők az eredmények, ha a paraméter 20%-nál nagyobb értéket mutatott. A vizsgált 88 beteg közül 59 esetében (67%) mutatkozott kórosnak az érték, illetve 35 páciensnél (40%) adódott súlyos fokúnak ( $CP > 40\%$ ). A vHIT eredményeit a GA értékek alapján határozzuk meg, ez akkor kóros, amennyiben  $0,8$  alatt van a horizontális ívjáratokban, vagy  $0,7$  alatt a vertikális ívjáratok esetében. Az összes vizsgált lelet közül 58 esetben (66%) adott az impulzusteszt kóros értéket. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy mindkét vizsgálati módszer specificitása kellően magas ahhoz, hogy alkalmazni lehessen a betegség diagnózisában. Ugyanakkor ívjáratparézis látható más vestibularis rendszer eredetű eltérésekben, így például neuronitis vestibularisban is, ezért a kapott eredmények mindig a klinikai tünetek, így például a halláspanaszok tükrében értékelendők. Ugyanakkor megfigyelték azt is, hogy a kóros kalorikus leletekből nem feltétlenül következett patológiásnak értékelhető impulzusteszt-eredmény, ezért a két metodikát egymástól függetlenül szükséges elvégezni [59].

## 2.7. A betegség komplex kezelési lehetősége

Ugyan a MD kezelésének nincs „gold standardja”, és a kezelés alapvetően tüneti, a kezelés megkezdése a betegek életminősége és állapotuk progressziója szempontjából kritikus. Noha általánosan elfogadott kezelési séma nem áll rendelkezésre, és a különböző ellátóközpontokban bevett gyakorlat meglehetősen különböző, a 7. ábra mégis igyekszik összefoglalni a terápia lehetséges szintjeit.



**7. ábra.** Összefoglalás a kezelési lehetőségekről.

A terápiás próbálkozások az alábbi fő célokra oszthatók. Első lépésként, főként a sürgősségi ellátásban elengedhetetlen az akut rohamok kezelése, ezután következhet a rohamok megelőzésére szolgáló, ún. intervallum-terápia a tercier szakellátóban. Lényeges továbbá a betegség progressziójának és a kétoldali betegség kialakulásának megelőzése, és nem utolsósorban a betegek életmódjának kialakítása, valamint a cochlearis és vestibularis funkciók lehetőség szerinti megőrzése. A kezelés elsősorban gyógyszeres kezeléssel felépülő konzervatív terápia, azonban sikertelenség esetén sebészi eljárások is szóba jöhetnek [70, 71]. A kezelés általánosságban két csoportra osztható, az akut roham megfékezésére és a későbbi fenntartó kezelésre. Az egyes terápiás lehetőségek részletezése ezen két fő csoport bemutatása után következik.



### 2.7.1. Akut rohamok kezelése

A kifejezett tüneteket mutató beteg első körben a háziorvosnál, mentőorvosnál, vagy sürgősségi osztályon jelentkezik panaszával, itt az akut roham lecsengéséig az ágynyugalom mellett elsősorban szedatív hatású szerek adása jön szóba, mint például a benzodiazepinek (diazepam, clonazepam, alprazolam), emellett centrálisan ható H1 receptor antagonisták (prometazin, dimenhidrinat) is alkalmazhatók. A nemzetközi irodalom alapján akut vertigo kezelésére 10 mg diazepam adható, im., napi egy vagy kétszeri alkalommal. Az akut roham alatt jelentős a vegetatív tünetek megfékezése, erre adható 10 mg metoklopramid iv., amely dopamin antagonistá hányáscsillapító, szintén napi egy vagy két alkalommal. Jó eredmények érhetők el ondansetron adásával is, amely szerotoninantagonista hányáscsökkentő. Nemzetközi ajánlások szerint a piracetam akut roham alatt is adható, egy ampulla dózisban [72]. Antikolinerg szerek közül a scopolamin adása lehetséges, azonban ez nem terjedt el a gyakorlatban. Fontos megjegyezni, hogy a vegetatív tünetek, a hányás miatt tabletta formájában ezek a szerek nem adhatók, csak iv. vagy im. alkalmazás lehetséges, illetve - amennyiben hasmenés nem jelentkezik - például a dimenhidrinat kúp formájában is adható. A hányás miatt a betegeknek exsiccosis alakulhat ki, így a megfelelő folyadékpótlásról, illetve az ionháztartás kontrolljáról is gondoskodni kell [71, 72].

### 2.7.2. Későbbi rohamok megelőzése

Ebben a szakaszban a tartós rohammentesség elérése a cél, ennek megvalósulása a beteg és az orvos részéről egyaránt türelmet és együttműködést igényel: a gyógyszerkezelési séma kialakítása egyénre szabottan kell, hogy történjen. A gyógyszeres kezelés beállítása után is lehetnek rosszabb periódusok, hiszen a tüneteket nagyon sok tényező befolyásolhatja. A betegség lefolyása egyébként is nagyon variábilis. A klasszikus triász csupán a betegek 20%-ában észlelhető, a leggyakoribb variánsnak a periodikus típus tekinthető, mely esetén tartós rohammentes periódusok alakulnak ki. Megkülönböztetünk emellett progresszív, regresszív, valamint variábilis formákat is [73].

Tartós rohammentesség érhető el betahistin adásával, amely Európában elsővonalbeli szer a betegség kezelésében. A gyógyszer H1 receptor agonista és H3 antagonist. Hatékonyságára vonatkozóan két elmélet vált elfogadottá: egyrészt, hogy fokozza a belsőfül vérátáramlását a stria vascularison keresztül, másrészt csökkenti a vestibularis magok aktivitását a neurotranszmisszió csökkentése révén, tehát centrálisan ható szédüléscsökkentőnek tekinthető [74]. Emellé kombinációban adhatók diuretikumok - elsősorban clopamid, thiazid, triamteren -, melyek valószínűleg az endolymphaticus volumen és nyomás csökkentése által hatnak, és hasznosak lehetnek a szédüléssel járó epizódok visszaszorításában [75]. A diuretikumok alkalmazása nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban, mert egyetlen tanulmány sem tudta kimutatni egyértelműen az előnyös hatásukat. Ismételt halmozódó rohamok esetében vazoaktív szerek adása válhat szükségessé, ilyenek a nootropikumok (például piracetam, vinpocetin), melyeket infúziós kezelések formájában és tablettaként is lehet alkalmazni. Tartós, hosszútávú keringésjavításra alkalmazható például a Ginkgo biloba kivonat. Bár a vazoaktív kezelésekkel kapcsolatban evidencia nem áll rendelkezésre, azonban a mindennapi tapasztalatok szerint a betegek állapota jelentősen javulhat tőle.

Amennyiben a konzervatív kezelési eszközök nem hatékonyak, a nem ablatív sebészi kezelések alkalmazása jön szóba. Ide tartozik többek között a saccotomia [67], az intratympanális szteroid (ITS) kezelés [76], valamint a tenotomia [77] is. A betegség előrehaladott állapotában, a harmadik szakaszban az imént bemutatott kezelési séma már nem tűnik elégségesnek, ilyenkor a labyrinthus funkcióinak megszüntetése alkalmazható. Ebben az esetben ugyan a vestibularis és cochlearis működést nem tudjuk megőrizni, viszont a centrális kompenzáció kialakulását követően a betegek életminősége jelentősen javul. Az eljárás aminoglikozidok, elsősorban gentamycin intratympanális adásával történik. Ezen szerekről közismert, hogy mellékhatásprofiljukra jellemző a nefro-és ototoxicitás, ebben az esetben ezt a mellékhatást használhatjuk ki. Az így végrehajtott eljárást nevezzük kémiai labyrinthectomiának. A klasszikus destruktív sebészi eljárások, mint például a vestibularis neurectomia vagy teljes labyrinthectomia ma már csak egyes, más kezelésre nem reagáló esetekben használatosak [69, 70].

### 2.7.3. A betahistin kezelés

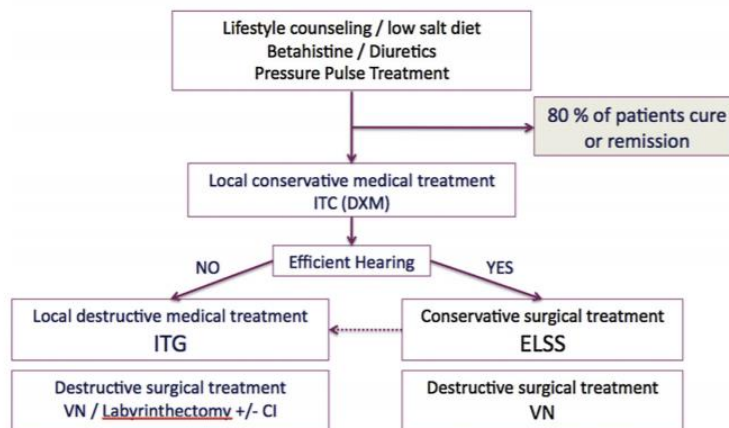
Az életmódbeli tanácsokat követően a tüneti kezelésben elsővonalbeli szer a betahistin-dihidroklorid. A szer egy centrálisan ható hisztaminanalóg, amely parciális H<sub>1</sub> receptor agonista és H<sub>3</sub> antagonistá. Az első feltételezett hatásmechanizmusa a belsőfül vérátáramlásának fokozása volt [78], kiindulva viszont abból, hogy a nem vaszkuláris eredetű szédüléssel kórképekben is hatékony, felmerült a lehetősége annak, hogy más hatásmechanizmussal is jellemezhető: befolyásolhatja a centrális hisztaminerg neurotranszmissziót. Ismeretes tény, hogy a vestibularis laesio után kialakuló centrális kompenzáció mechanizmusában a vestibularis magvak kiemelt szerepet játszanak, ennek kapcsán igazolták, hogy a vestibularis magvakon az összes típusú (posztzinaptikus H<sub>1</sub> és H<sub>2</sub>, illetve preszinaptikus H<sub>3</sub>) receptor expresszálódik [79], illetve azt is, hogy in vivo vestibuláris stimulációt követően a hisztamin expressziója fokozódik [80]. Ezzel együtt a hisztamin immunoreaktivitás drasztikusan csökkent, amikor egészséges macskákat kezeltek betahistinnel [81].

Később macskákon végzett kísérletek igazolták a H<sub>3</sub> autoreceptorok folyamatban betöltött szerepét. Ennek során betahistinnel kezelt macskákon vizsgálták a hisztidin-dekarboxiláz, egy a hisztamin szintézisének katalizálásában szerepet játszó enzim mRNS-ének expresszióját, és a [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -metilhisztamin kötődésének denzitását. Ezeket in situ hibridizáció, autoradiográfia és [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -metilhisztamin binding assay segítségével határozták meg, összevetve az eredményeket kezeletlen macskákkal. Eredményeikből látható volt, hogy betahistin kezelés hatására szignifikánsan emelkedett a mRNS expressziója és csökkent a H<sub>3</sub> receptor agonista kötődése a hipotalamus egyes területein és a vestibularis magvakban, utalva arra, hogy a betahistin hatását a hisztamin szintézisének fokozásán keresztül érheti el, melynek mechanizmusa a H<sub>3</sub> autoreceptorok blokkolása [82].

A MD kezelésének legújabb algoritmusát egy 2017-ben megjelent közlemény tartalmazza (*International consensus for treatment of Ménière's disease*) [76].

*J. Nevoux et al. / European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases xxx (2017) xxx-xxx*

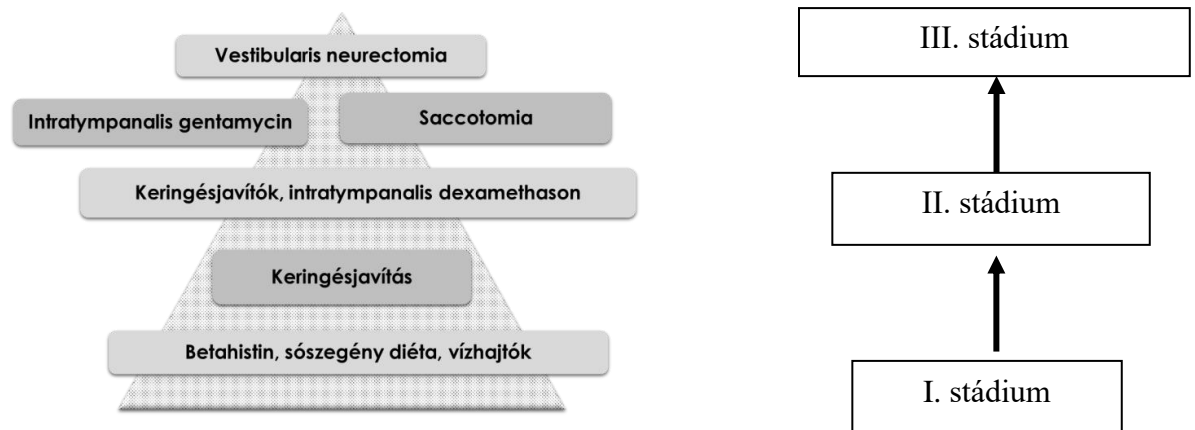
### ICON algorithm for treatment of Ménière's disease



- 8. ábra.** A MD kezelésének algoritmusai. ITC: intratympanális corticosteroid (DXM: dexamethason), ITG: intratympanális gentamycin, ELSS: endolymphatic sac surgery, VN: vestibularis neurectomia, CI: cochlearis implantáció.

Az ajánlás alapján (8. ábra) a kezelés bázis eszköze az életmódbeli változtatások (kielégítő alvás, sószegény diéta, valamint a stressz, alkohol és koffein mellőzése) és a vízajtók mellett a betahistin. Ennek segítségével a klinikai tapasztalatok szerint az esetek 80%-ában remisszió érhető el. Ha ez sikertelen, stádiumtól függően szóba jöhetnek a lokális konzervatív kezelések (ITS), lokális destruktív kezelések (ITG) és esetlegesen a konzervatív vagy destruktív sebészeti beavatkozások.

A terápia beállításában az adott betegség stádiumát is figyelembe kell venni (9. ábra). Ennek megfelelően az I. stádiumban az életmódbeli változtatások mellett elsősorban per os gyógyszeres kezelést alkalmazunk (betahistin, vízajtók, keringésjavítók). A II. stádiumban alkalmazhatók a keringésjavító infúziós kezelések, valamint a lokális konzervatív kezelések. A III., előrehaladott stádiumban jönnek szóba a destruktív kezelések (elsősorban gentamycin, sikertelenség esetén műtéti beavatkozások).



**9. ábra.** A kezelési algoritmus a stádiumok függvényében.

A betahistin tehát Európában a tüneti kezelés elsővonalbeli szere, az USA-ban azonban nem terjedt el. Az irodalom alapján a hatékonysághoz szükséges minimális dózisa 48 mg/nap, a dózist maximálisan akár 288 vagy 480 mg-ig lehet feltitrálni, azonban ennek gyakorlata a különböző centrumokban meglehetősen eltérő. A betahistin mellékhatásprofilja kedvező, fejfájást, hányingert, illetve bizonyos gasztrointesztinális tüneteket (puffadás, emésztési zavar) írtak le a szerrel kapcsolatban. Terhességben, illetve szoptatás alatti szedésről nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű klinikai adat a kérdésben. Allergia, anafilaxiás reakció előfordulhat, illetve bizonyos generikumok laktózt tartalmaznak, ezeknek a mellékhatás-profilja laktózintoleráns betegeknél kedvezőtlen. Magyarországon, Ménière-szindróma esetén szakorvosi javaslattal a betahistin emelt támogatással írható fel [71].

#### 2.7.4. Keringésjavító szerek

A keringésjavító szereket (nootropikumok) elsősorban kombinált kezelés formájában alkalmazzuk Ménière-betegeknél, ez alatt a betahistin, illetve különböző keringésjavító szerek együttes alkalmazását értjük. A keringésjavítók hatásmechanizmusa összetett: értágító hatásúak, hatnak a vér reológiai tulajdonságaira (viszkozitás, sűrűlódás), illetve befolyásolhatják az alakos elemeket is (trombocitaaggregáció gátlása, vörösvértest alakváltozásának befolyásolása) [83, 84].

Az otoneurológiai gyakorlatban főleg a piracetam és a vinpocetin használata terjedt el. Mindkét szer alkalmazási előiratában szerepel a szédülés, mint diagnózis. A piracetamot 1200 mg dózisú tableta formájában használjuk a gyakorlatban, 1-1-0 elosztásban, amely reggel és délben történő bevételt jelent, esténként az alvásciklust negatívan befolyásoló hatása miatt nem adható. A vinpocetint (például Cavinton forte 10 mg®) 3x1 tableta dózisban alkalmazzuk. Bár egyes társszakmákban megkérdőjelezzik ezen szerek hatékonyságát, a fül-orr-gégészetben hatékonyak bizonyulnak, és alkalmazásuk elterjedt a gyakorlatban. Ezt támasztja alá egy közlemény, melyben a betahistin-piracetam kombinált kezelés hatékonyságát hasonlították össze a betahistin monoterápiával [85]. Eredményeikben szignifikánsan nagyobb mértékű életminőségjavulás volt megfigyelhető a DHI (Dizziness Handicap Inventory, Szédülésterheltségi Skála) - pontszám alapján a kombinált kezelést kapott betegeknél, összevetve a monoterápiával.

A nootropikumokat nemcsak per os terápiaként, hanem kúraszerű keringésjavító infúziós kezelések formájában is lehet alkalmazni. Saját protokollunk szerint ezek 6-10 napig tartó infúziós kezeléseket jelentenek. Alkalmazható a Nootropil® 12 g/100 ml Salsol oldat dózisban, illetve a Cavinton® emelkedő-csökkenő dózisban (max. 1 mg/ttkg/nap).

#### 2.7.5. Intratympanális szteroid kezelés

A betegségre jellemző hallásromlás kezelése, a hallás szinten tartása az életminőségre kifejtett hatásai, és progresszív jellege miatt kiemelten fontos kérdés. Az

ITS kezelés az egyik első választható kezelési opció a szenzorineurális halláscsökkenés kezelésében, és a MD-hez társuló halláscsökkenésben is [86-88]. Az ITS kezelés alapja a dexamethason belsőfülbe történő diffúziója a középfülből, a kerekablakon keresztül [89]. Saját standard kezelésünk során 5 alkalommal 1 ml dexamethason-foszfát adása történik mikroszkóp alatt, a dobhártyán keresztül injektálva.

A lokális alkalmazásnak két potenciális előnye van, egyrészt kisebb koncentrációval magasabb csúcskoncentráció érhető el a perilymphában, másrészt a szisztémás mellékhatások (például immunszuppresszió, Cushing-szindróma, diabetes, hypertonia, gyomorfekély, osteoporosis, ioneltérések) megelőzhetők [90]. A lokális alkalmazásnak is lehet néhány szövődménye, ilyenek például a pár percig tartó szédülés, fülzúgás, fájdalom az injekció helyén, illetve az ezeknél jóval ritkább dobhártya-perforáció [91], és cholesteatoma-képződés [92].

A belsőfülben létrejövő hatás két tényel magyarázható, az egyik a dexamethason magas zsíroldékonysága és alacsony molekulatömege, a másik pedig a belsőfülben expresszálandó receptorok jellegzetességei. Két szteroidkötő receptor található a szőrsejteken, az I. típusú mineralokortikoidokra alacsony affinitású, a II. típusú pedig magas affinitású például dexametasonra [93]. A belsőfülben létrejövő hatás lehetséges magyarázata komplex, részleteiben nem is ismert. A szteroidnak hatása lehet az intra-és extracelluláris ozmolaritásra, neurális aktivitásra és az elektrokémiai grádiensekre [94].

#### **2.7.6. Intratympanális gentamycin**

A konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben labyrinthectomia alkalmazható, amelyet napjainkban ITG adásával, tehát lokálisan ható ototoxikus antibiotikummal is végezhetünk [95]. Az eljárást először Schuknecht használta 1957-ben. Mivel ő streptomycint használt, a szédüléssel járó epizódokat sikerült eliminálni, azonban az esetek 62%-ában hallásromlás jelent meg a kezelés előtti állapothoz képest [96]. A gentamycin aminoglikozid antibiotikum, amelynek a nefrotoxicitás mellett jól ismert mellékhatása az ototoxicitás [97], utóbbi a reaktív nitrogén és oxigénradikálok felszaporodásával magyarázható a belsőfülben, amelyek károsítják a szőrsejteket [98]. A tapasztalatok és kutatások alapján a gentamycin vestibularis rendszerre kifejtett hatása kifejezettebbnek

tűnik, mint a halláskárosító hatásai, amely a vestibularis szőrsejtekhez való nagyobb affinitásával magyarázható, különösen az I. típusú szőrsejtek esetén [99]. A nemzetközi irodalomban eltérő adatok szerepelnek a gentamycin kezelés okozta halláscsökkenésről. Egyes tanulmányokban nem tapasztaltak halláscsökkenést a kezelés következtében, míg más kutatásokban a kezelés által indukált halláscsökkenés gyakorisága 3% és 45% között változik [100, 101]. A vestibularis rendszerre kifejtett hatás alapján komplett vagy inkomplett ablációról beszélhetünk. A kezelés sikeressége a vestibularis rendszerben megfigyelhető egyéni különbségektől is függ [102].

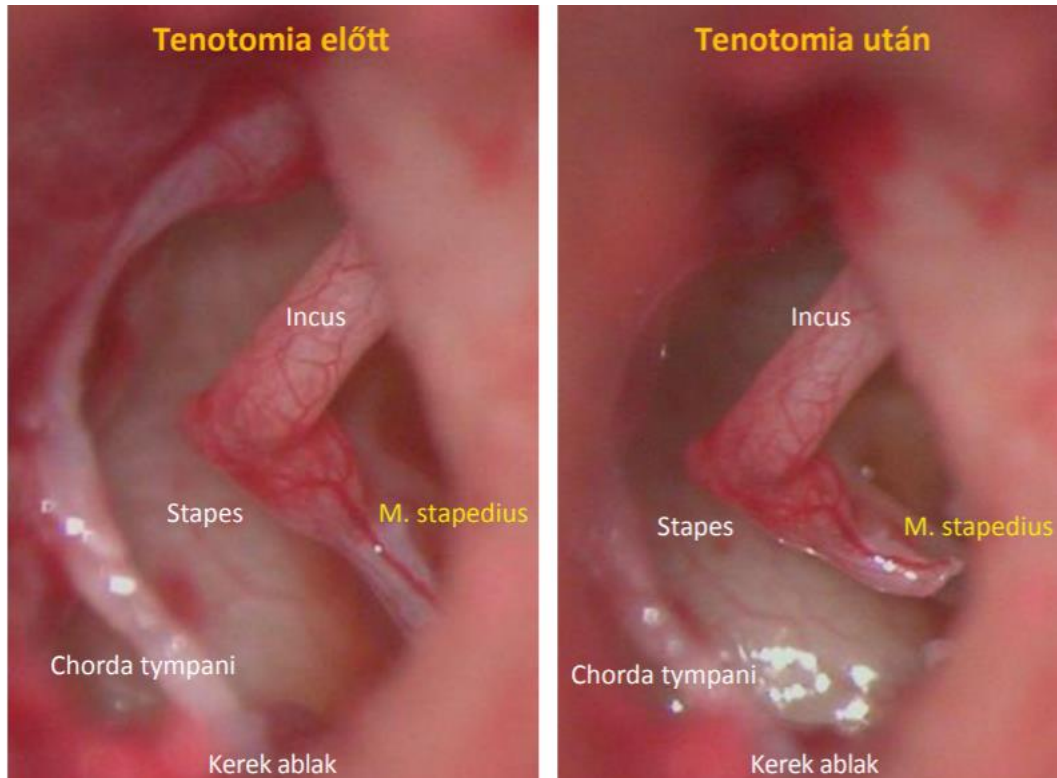
### **2.7.7. Meniett device**

A Meniett device alacsony nyomáson alapuló kezelési forma, a standard eljáráshoz tubus beültetésére van szükség a dobhártyán, a hordozható eszközt pedig a külső hallójáratba kell helyezni, innen az általa generált nyomás a középfülön és a kerekablakon keresztül a belsőfülbbe vezetődik. Az eszköz alapvetően jól tolerálható és biztonságos, de nem alkalmazható, ha a tubus bármilyen oknál fogva nem helyezhető be, illetve olyan betegeknél, akiknél krónikus otitis externa áll fenn [70]. Elsősorban konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben javasolják [103]. A kezelés hatékonyságával kapcsolatban számos metaanalízis készült, de egyik sem tudta egyértelműen alátámasztani előnyös hatásait [104]. Magyarországon a kedvezőtlen árfekvése miatt a betegek számára nem elérhető.

### **2.7.8. Sebészi eljárások**

A kémiai labyrinthectomia előnyei és elterjedése miatt ezen eljárásokra ma már ritkán kerül sor, inkább történelmi jelentőségük van. Új eljárás azonban a tenotomia, amelyről néhány tanulmány található a külföldi irodalomban is. Klinikánk adatai szerint jelentős életminőség-javító hatása van. Lényege a m. tensor tympani és m. stapedius inak átvágása a középfülben (10. ábra).





**10. ábra.** Tenotomia műtéti kép. A feltárt dobüregben a m. stapedius ina látható műtét előtt és után. A m. tensor tympani ina nehezebben hozható látótérbe.

(Forrás: Szirmai és mtsai, 2020.)

A beavatkozás előnyös hatásairól számos szerző beszámolt. Franz és mtsai leírták, hogy a műtét következtében a szédüléssel rohamok intenzitása és gyakorisága csökkent [105]. Loader és mtsai hasonló eredményekre jutottak, és leírták az életminőségre kifejtett előnyös hatást is [106, 107]. A feltételezett hatásmechanizmus szerint a tenotomia következtében kialakuló tónuscsökkenés a középfül izmokban befolyásolja a belsőfül nyomásviszonyait, a feltevés ugyanakkor egyelőre spekulatív [107]. A Klinikánkon elvégzett beavatkozások eredményeként minden esetben szignifikáns javulás volt látható a betegek pre- és posztoperatív DHI és THI (Tinnitus Handicap Inventory, Fülzúgásterheltségi Skála) értékei között. A betegek hosszútávú követése, a halláskimenetel elemzése, a hatásmechanizmus tisztázása, és a műtéti terhelés csökkentése érdekében az endoszkópos eljárás bevezetése folyamatban van, erről még részletes tapasztalatok nem állnak rendelkezésre [77].

Az első sebészi próbálkozások, úgy, mint a sacculotomia, vagy a teljes labyrinthectomia a hallás teljes elvesztésével jártak, ezért ma már egyáltalán nem, vagy korlátozottan alkalmazzák őket. A labyrinthectomia egyes esetekben jön szóba, cochlearis implantációval kiegészítve [108]. Az egyedüli eljárás, amelynek létjogosultsága lehet a szelektív vestibularis neurectomia, ilyenkor ugyanis izoláltan a vestibularis idegág átvágása történik, a cochlearis funkciók megtartása mellett [70]. A jóval egyszerűbb és biztonságosabb kémiai labyrinthectomia (ITG) elterjedése miatt azonban manapság ez is háttérbe szorult. A klasszikus neurectomia retrosigmoid vagy retrolabyrinthicus feltárásból végezhető el. Előbbinél a felső és alsó vestibularis idegág a porus acusticusnál kerül felkeresésre és átvágásra, ügyelve arra, hogy a n. cochlearis és n. facialis ne sérüljön. Retrolabyrinthicus feltárásnál mastoidectomia az első lépés, majd a belső hallójárat megnyitása következik. Utóbbinál fontos komplikáció lehet a liquorrhea, meningitis, akár stroke is, valamint ennél a típusnál 10 dB-t meghaladó szenzorineurális halláscsökkenést írtak le szövődményként [81, 109].

A saccotomia a saccus endolymphaticus drenálását, shunt képzését jelenti a mastoid üregbe, melynek háttere a feltevés, mely szerint így az endolympha elvezethető és a tünetek csökkenthetők [81]. Annak ellenére, hogy a feltevés logikusnak tűnik, számos metaanalízis eredménye azt mutatta, hogy nem volt szignifikáns különbség a saccotomián átesett és a kontroll csoportok között [110, 111]. Továbbá számos szövődménye ismeretes, többek között halláscsökkenés, facialis paresis, liquorrhea, vagy a sinus sigmoideus sérülése.

A teljes labyrinthectomia a neuroepithelium eltávolítását jelenti az öt vestibularis végkészülékből, tehát a félkörös ívjáratokból, valamint az otolithszervekből (utriculus, sacculus). Számos szövődménnyel járó, hosszadalmas beavatkozás általános anesztéziában. A jóval egyszerűbb és biztonságosabb ITG kezelés miatt ma már csak bizonyos esetekben használják [73].

### **2.7.9. Életmódbeli változtatások**

A betegség kezelésének első lépéseként tartják számon. Az egyik nagyon fontos megkötés a sószegény diéta bevezetése, ennek során a napi sóbevitelt legalább 2000

mg/nap alá kell csökkenteni, vannak azonban olyan szerzők, akik ennél is jobban mérsékelnék a sófogyasztást (1500 vagy 1000 mg/nap). Az alacsony sóbevitel valószínűleg az endolympha nyomásának csökkentésében fontos. Noha ez a feltevés inkább spekulatív, mintsem „evidence based”, egyes tanulmányok kimutatták előnyös hatásait [112]. Természetesen emellett a csökkentett sóbevitel kardiovaszkuláris rendszer szempontjából jelentkező előnyös hatásai is jelentősek.

Hasonló megszorítások szükségeltetnek a koffein és az alkohol fogyasztás tekintetében, illetve a stresszhelyzetek kerülése is fontos a tünetek szempontjából. A gyakran társuló szorongás és depresszió miatt pszichiátriai vagy pszichológiai kezelés válhat szükségessé. A beteg mindennapi életének átalakítása is fontos, nehézségekbe ütközhet például az autóvezetés, közlekedés, bizonyos munkakörök ellátása. Sok esetben a beteg munkaképtelenné válik.

Mivel a betegség nem gyógyítható, de jól karbantartható, így a beteg részéről hosszútávú együttműködés szükséges a saját állapotának javulása érdekében. Kezelés mellett ugyan a rohamokat vissza lehet szorítani, de a bizonytalanságérzés, amelyet az angol irodalom „dizzinessként” tart számon, továbbra is fennállhat. Az említett panaszoknak megfelelően kell átalakítani a beteg saját életterét, szokásait. Amennyiben a labyrinthectomia bármely formája megtörtént, úgy a kompenzáció kialakulása érdekében ún. egyensúlyrendszeri rehabilitációs tréning végzése szükséges, ezek első körben különböző szem-, fej-, nyakmozdulatokat tartalmazó gyakorlatok. Ezek begyakorlása után következnek a törzsmozgások és a járóképeséget javító gyakorlatok. A gyakorlatok elvégzése, sőt gyakran elkezdése is nehézségbe ütközik a szédüléstől való félelem, szorongás miatt. Fontos hangsúlyozni, hogy a tréning nem eredményez azonnali javulást, és a feladatokat sok esetben csupán többszöri próbálkozás után sikerül végrehajtani, de a befektetett energia hosszútávon megtérül [113].

### **3. Célkitűzések**

A MD-re jellemző kifejezett, és életminőséget jelentősen befolyásoló tünetek következtében elsősorban arra kerestünk választ, hogy noha a betegség jelenlegi tudásunk szerint nem gyógyítható, a tünetek csökkentése milyen eszközök segítségével biztosítható. A betegség krónikus volta és a hosszútávú kezelés igénye miatt fontosnak tartjuk, hogy a beállított gyógyszeres kezelés hatékonyságát a tünetek tükrében hosszútávú követés alapján elemezzük, amellyel az optimális kezelési sémát igyekszünk feltárni. A megfelelő kezeléshez értelemszerűen szükséges a korrekt diagnózis felállítása, ezért ennek érdekében is végeztünk kutatásokat, több betegcsoport bevonásával. Ennek során az alábbi fő aspektusokat vizsgáltuk.

#### **3.1. A betegség epidemiológiai megoszlásának vizsgálata**

Az epidemiológiai vizsgálat a diagnosztikában lehet segítség, a rizikócsoportok ismerete, illetve a rizikófaktorok feltárása által.

#### **3.2. A betegek által megélt szubjektív panaszok monitorozása, a multidiszciplináris megközelítés**

A betegek gondozásában a szédülésnaplók elemzése kiemelkedő fontosságú. A szédülésnaplók alapján választ kaphatunk arra, hogy a betegségre jellemző tünetek közül melyek a legmeghatározóbbak, figyelembe véve a betegek saját tapasztalatait, ezzel is alátámasztva a tüneti kezelés fontosságának kérdését. Emellett segítségükkel a kezelés hatékonyságát, a tünetekre jellemző egyes paraméterek változását is nyomonkövethetjük. A betegség új, multidiszciplináris megközelítését igyekszünk hangsúlyozni, javaslatot téve a lehető legalkalmasabb tüneti és életminőség monitorozás kidolgozására.

### **3.3. A társbetegségek hatásának megfigyelése**

Arra kerestünk választ, hogy olyan gyakori betegségek, mint a hypertonia és a diabetes mellitus mennyire tekinthetők rizikófaktornak, a panaszokra, illetve a gyógyszeres kezelés hatékonyságára gyakorolt hatásuk tükrében. Ennek ismerete segítséget nyújthat abban, hogy a fennálló belgyógyászati betegségek kontrolljával is elősegíthessük betegeink panaszainak csökkenését.

### **3.4. Az életminőséget befolyásoló kezelések hatékonyságának elemzése**

#### **3.4.1. A betahistin kezelés alkalmazása**

A betahistin a MD farmakoterápiájának elsővonalbeli eszköze, azonban a szakirodalomban hatékonyságáról nincs konszenzus, ezért szükséges minél több klinikai vizsgálat, elemzés, hogy a szer hatékonyságát megerősíthessük/elvethessük. A tüneti kezelésben betöltött hasznát 105, jelenleg is kontroll alatt álló Ménière-betegünk hosszútávú, retrospektív módon történő követésével igyekeztünk igazolni, a panaszok alakulásának függvényében. Arra is választ kerestünk, hogy a gyógyszer adagolásának dózisa és a tünetek alakulása között feltárható-e összefüggés.

#### **3.4.2. Kombinált terápia per os adagolható nootropikumokkal**

A tünetek csökkentésében számos esetben önmagában a betahistin kezelés nem bizonyul elégségesnek, ezért szükséges lehet a kombinált kezelés beállítása, per os alkalmazható nootropikumok (piracetam) segítségével. Célkitűzésünk volt annak vizsgálata, hogy van-e szignifikáns különbség a betahistin monoterápia és a kombinált kezelés (betahistin+piracetam) hatékonysága között.

### **3.4.3. Kúraszerű keringésjavító infúziós kezelések**

Számos esetben a fent említett keringésjavító szereket intravénás adagolással alkalmazzuk a tünetek csökkentése érdekében. Arra kerestünk választ, hogy az infúziós kezelések mennyiben járulnak hozzá a tünetmentesség biztosításához.

### **3.4.4. Intratympanális dexamethason és a hallásjavulás kapcsolata**

A MD-re jellemző szenzorineurális hallásromlás a betegség progressziójával fokozatosan halad előre, a mély frekvenciáktól kezdődően eléri a beszédfrekvenciákat, és egyre nagyobb fokú lesz. A hallásromlás konzervatív terápiájában és a progresszió megelőzésében intratympanálisan alkalmazható szteroid-készítmények hatékonyságát vizsgáltuk.

### **3.4.5. Az intratympanális dexamethason szédüléssel rohamokra kifejtett lehetséges hatása**

Ebben az esetben azt vizsgáltuk, hogy a hallásromlás kezelésében kifejtett hatás mellett van-e az ITS terápiának számottevő hatása a szédüléssel rohamok előfordulásának gyakoriságára.

### **3.4.6. Intratympanális gentamycin és a szelektív vesztibulotoxicitás kérdése**

A konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben gentamycin alkalmazható, intratympanálisan adagolva. Ebben az esetben célunk a kezelés hatékonyságának utánkövetése, és a lehetséges szövődmények monitorozása, különös tekintettel a hallásromlás kérdésére, a tisztahangküszöb-audiometriai eredményeinek elemzése segítségével.

### **3.5. A kalorikus teszt és a video-fejimpulzusteszt eredményeinek összefüggése**

A labirintus-működés vizsgálatának két alapeszköze a kalorikus teszt ENG regisztrálással és a vHIT, mindkettő a VOR vizsgálatát teszi lehetővé. Célunk annak vizsgálata, hogy a két eljárás eredményei között mennyire látható összefüggés. Az összehasonlíthatóság érdekében különböző vestibularis eltérésben szenvedő betegcsoportokat vizsgáltunk.

## 4. Módszerek

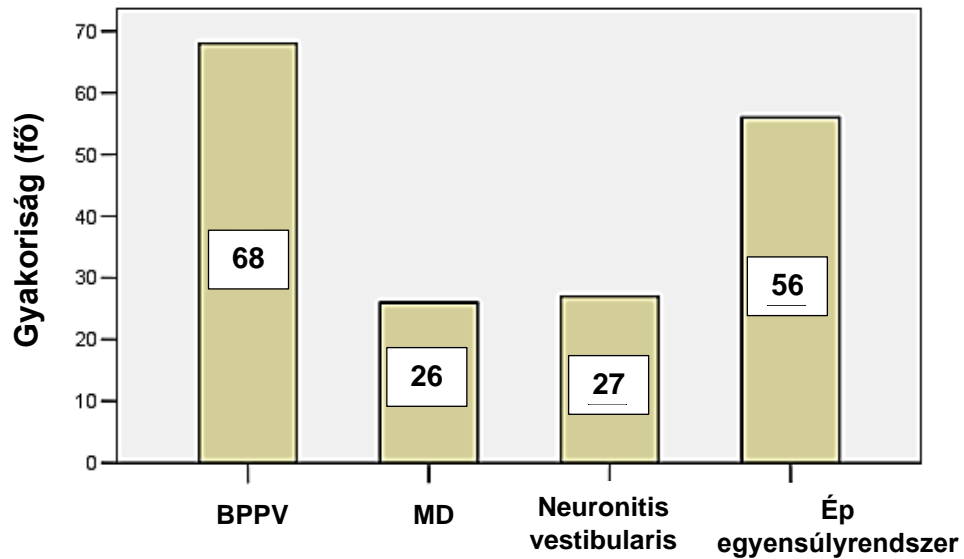
### 4.1. Betegcsoport

Retrospektív vizsgálatunkban 105 (31 férfi, 74 nőbeteg, átlag életkor 57,38 év  $\pm$  11,07 SD), jelenleg is kontroll alatt álló, a Bárány Társaság [13] kritériumainak megfelelően diagnosztizált Ménière-beteg dokumentációját tekintettük át. A MedSol rendszerben elérhető kórlapok 2006. januárig visszamenően történő részletes elemzését végeztük (összesen 1098 db ambuláns lap). Ennek során a panaszok felvételekor a betegek rohamok gyakoriságával kapcsolatos beszámolóját vettük figyelembe, összehasonlítva az előző kontrollvizsgálat során beállított gyógyszeres kezelés és azok dózisainak jellegzetességeivel. Emellett a betegek által kitöltött szédülésnaplókban leírt szubjektív panaszokat is figyelembe vettük. A betegek átlagos követése 47,6 hónap  $\pm$  33,8 SD, ezalatt átlagosan 5 kontroll volt esedékes. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta (etikai engedély száma: 47/2018).

Az ENG és vHIT vizsgálat eredményeinek összevetése érdekében 177 beteg (47 férfi, 130 nőbeteg, átlag életkor 55,8 év  $\pm$  14,07 SD) vizsgálata történt meg a következő betegcsoportokból: BPPV (n = 68), MD (n = 26), neuronitis vestibularis (n = 27), és 56 ép egyensúlyrendszeri alany (11. ábra). A kontrollcsoportot tinnitus és/vagy halláscsökkenés miatt vizsgáltuk Otoneurológiai Ambulanciánkon. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta (etikai engedély száma: 48/2018).



### A különböző diagnózisok megoszlása



**11. ábra.** A különböző diagnózisok megoszlása az ENG és vHIT segítségével vizsgált betegcsoportban.

#### 4.2. A gyógyszeres kezelés hatékonyságának utánkövetése

A kezelés hatékonyságának elemzése céljából a betegek által kitöltött szédülésnaplókat (4. táblázat) és az orvos által a kórlapban rögzített, tünetekkel kapcsolatos adatokat elemeztük, és összevetettük az előző kontroll során beállított gyógyszeres kezelési séma jellegzetességeivel. A betegeket a tünetek alapján három stádiumba osztottuk:

- I. stádium:** ritka, enyhébb rohamok
- II. stádium:** súlyos és gyakori rohamok
- III. stádium:** súlyos, állandósult rohamok és halláscsökkenés.

A betegek megoszlása a következőképpen alakult:  $n = 54$  (I.),  $n = 44$  (II.),  $n = 7$  (III. stádium).

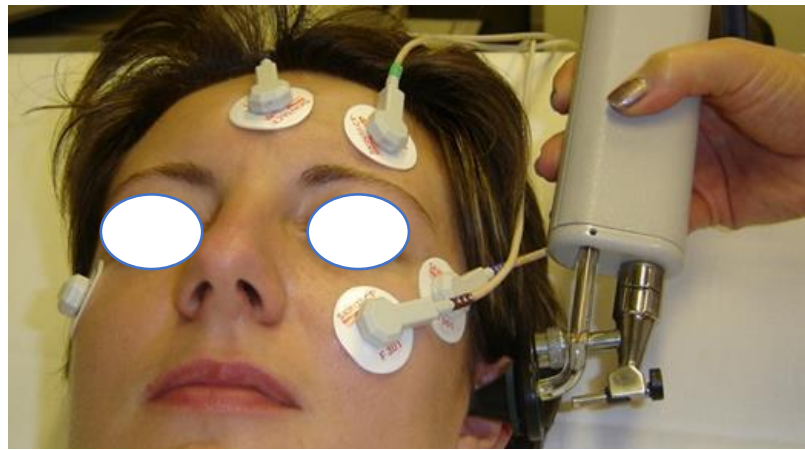
Az intratympanális kezelések elemzése érdekében a kezelés előtti és utáni audiogramok eredményeit vetettük össze. A szignifikáns audiometriai változást a következőképpen definiáltuk: 10 dB< változás a mély frekvenciákon (250-1000 Hz) és 15 dB< változás a magas frekvenciákon (2000-8000 Hz).

#### 4. táblázat. A klinikai gyakorlatban használt szédülésnapló [114].

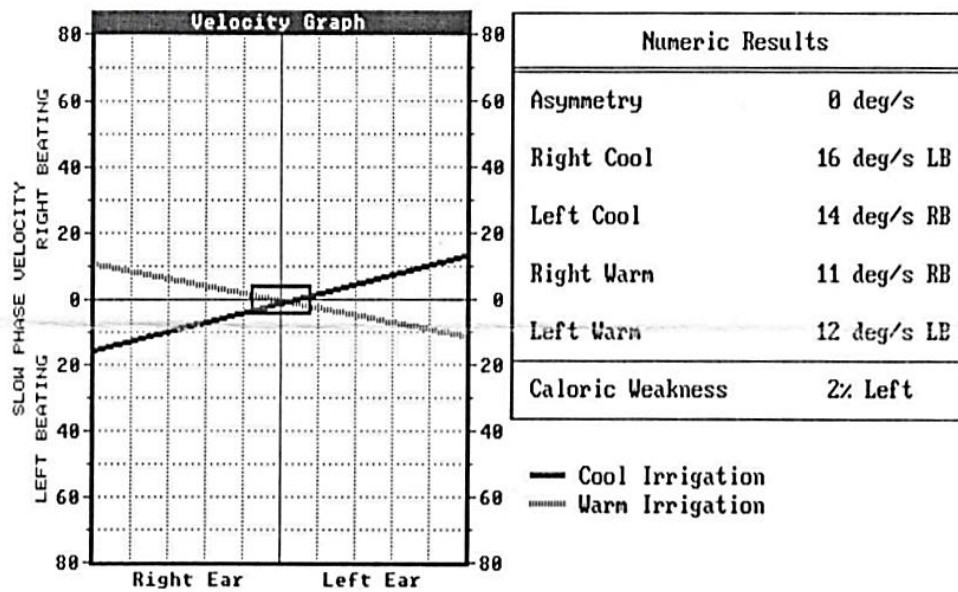
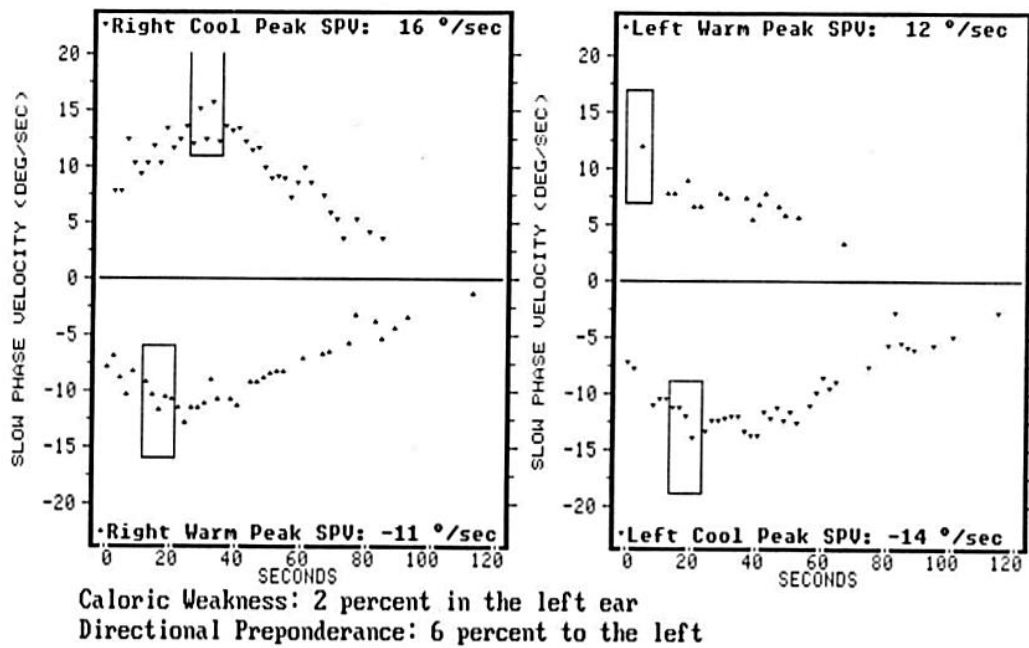
Szédülésnapló								
Név								
Születési idő								
	Szédülés			Hányinger	Hányás	Fülzúgás	Fejfájás	Egyéb megjegyzés
Napok	Időtartama	Jellege	Erőssége (1-10)	Igen/nem	Hányszor?	Erőssége (1-10)	Erőssége (1-10)	

### 4.3. Kalorikus teszt és video-fejimpulzusteszt

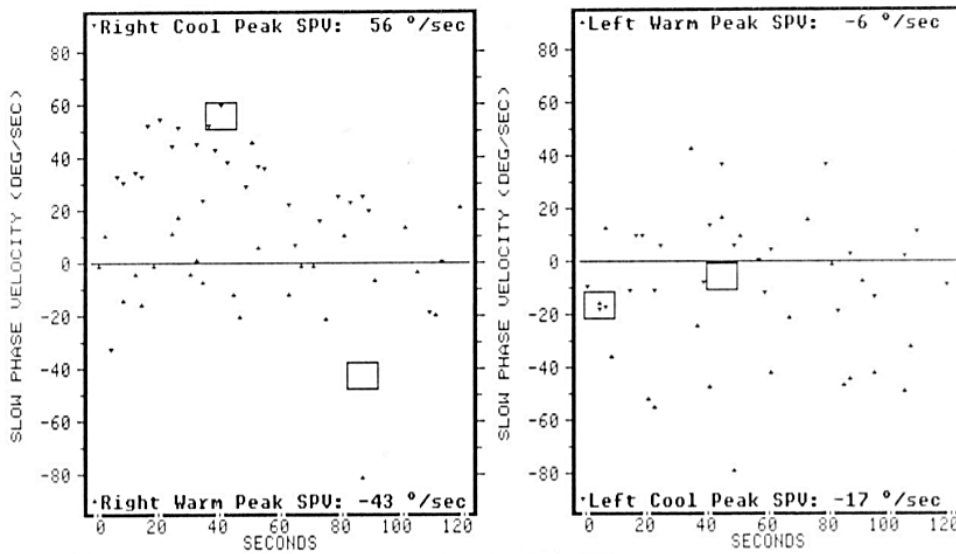
A kalorikus tesztet a CHARTR Air Caloric Stimulator NCA-200 segítségével hajtottuk végre. A kalorikus ingerlés konstans levegőáramlást jelent 25 °C és 50 °C-on, 5 liter/perc áramlással, 40 másodpercig. A vizsgálattal a külső hallójáraton keresztül egy speciális otoszkóp segítségével a horizontális ívjárat ingerelhető. Ennek következtében endolympha-áramlás alakul ki, a szemmozgatóközpontok ingerültbe kerülése által pedig nystagmus, amely a szemgolyók közelébe helyezett elektródák segítségével regisztrálható (12. ábra). A vizsgálat eredményét (CP%) a módosított Jongkees' formula segítségével határoztuk meg (13. és 14. ábra) [47]. A CP% normáltartományát a következőképpen határoztuk meg: 20%>: enyhe, 20-40%: közepes, 40%<: súlyos mértékű károsodás [68].



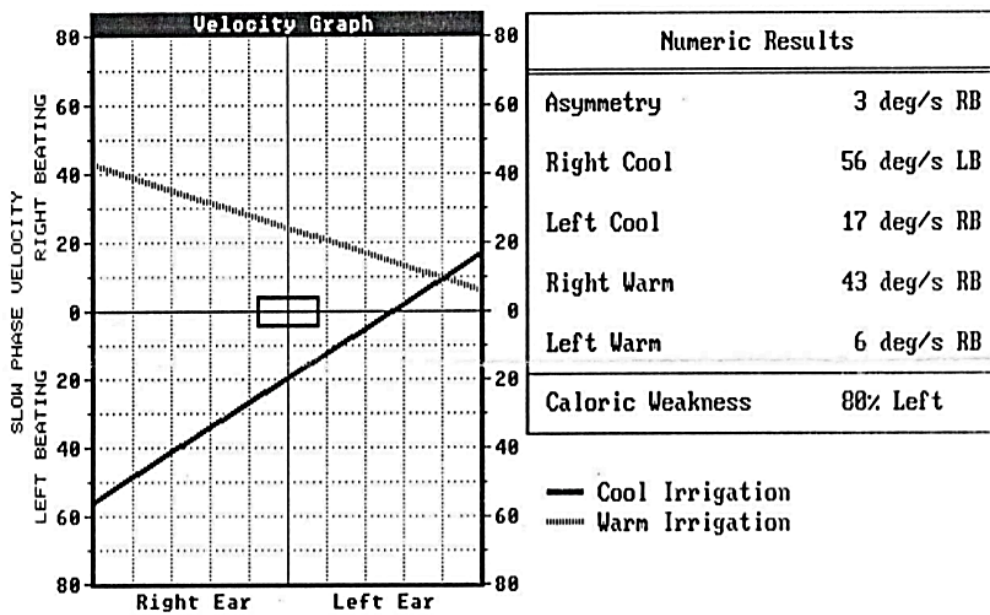
**12. ábra.** A CHARTR Air Caloric Stimulator NCA-200, és az otoszkóp, valamint az elektródák helyzete a vizsgálat közben. A Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika beteganyagából.



**13. ábra.** A kalorikus ingerléses eredmények megjelenítése. A kalorigramon normál reakció látható, ívjáratparézis (Caloric Weakness) és iránytúlsúly (Directional Preponderance) értékek normáltartományban. Pillangósémában (alsó ábra) a két görbe (hideg és meleg inger) a középpontban metszi egymást, szimmetrikus reakció. A Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika beteganyagából.



Caloric Weakness: 88 percent in the left ear  
 Directional Preponderance: 9 percent to the right



14. ábra. Az ENG-vel regisztrált kalorikus ingerlés eredményének megjelenítése egyoldali perifériás lézióban. 80%-os, súlyos fokú ívjáratparézis a bal oldalon. Pillangósémában megjelenítve aszimmetrikus reakció, bal oldali ívjáratparézis. A Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika beteganyagából.

A vHIT vizsgálatot ICS Impulse System (Otometrics 1085) segítségével hajtottuk végre. Ennek során a horizontális ívjárat ingerlési síkjának megfelelő impulzust mindkét irányba 10-10 alkalommal végeztük el, a létrejövő szemmozgásokat pedig egy a szemüvegbe épített kamera segítségével regisztráltuk (15. ábra). Amennyiben az inger frekvenciája vagy síkja nem volt megfelelő, a rendszer nem fogadta el az impulzust. A vizsgálat eredményeként a számítógép meghatározta a GA és GA% értékeket, valamint egy grafikont a fej-és szemmozgásokról (16. ábra). A GA értéknél a gyártó által javasolt  $0,8 <$  értéket vettük normáltartománynak, az GA% normálértékét viszont saját kontrollcsoportunk alapján határoztuk meg (5. táblázat).

**5. táblázat.** A GA% normálértékének meghatározása. A kontrollcsoport eredményei alapján a GA%-ot 16% alatt vettük normálisnak.

	<b>Átlag</b>	<b>SD</b>	<b>„Lower 95% range”</b>	<b>„Upper 95% range”</b>
<b>GA%</b>	13,52	1,24	11,04	<u><b>15,76</b></u>



**15. ábra.** ICS Impulse System (Otometrics 1085), a vHIT vizsgálat során a szemmozgásokat regisztráló szemüveg.

Jelentés dátuma: 2018.03.21.

Jelentést készítő operátor: Default Administrator

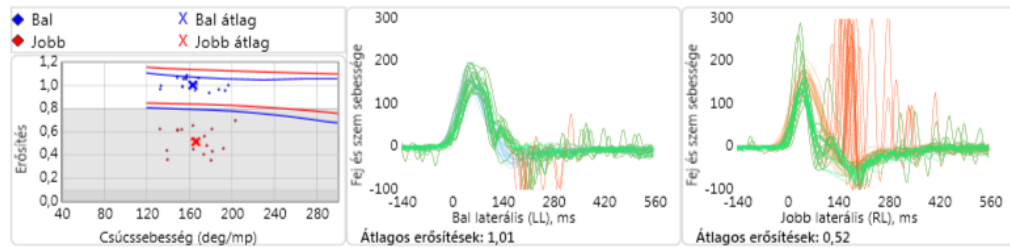
**Fejimpulzus**

Laterális impulzusvizsgálat: 2018.03.21. 11:08:26

Vizsgálat operátora: Default Administrator

 $\bar{x}$  Bal: 1,01,  $\sigma$ : 0,05 $\bar{x}$  Jobb: 0,52,  $\sigma$ : 0,1

Relatív aszimmetria: 49 %



**16. ábra.** A vHIT vizsgálat eredményét ábrázoló grafikon. A vizsgált betegnél jobb oldalon jelentős horizontális ívjárat GA érték csökkenés (GA: 0,52), bal oldalon normál GA érték. A két oldal közötti differencia alapján a GA% 49%. A csökkent VOR gain érték, valamint az aszimmetria mellett a jobb oldalon intenzív korrekciós szakkádok jelenléte is látható (piros görbék). Az ábra a horizontális ívjáratok vizsgálata során felvett görbét ábrázolja. A Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika beteganyagából.

A két vizsgálatot egymástól függetlenül, de egyazon megjelenés alkalmával hajtottuk végre. Mivel a kalorikus ingerlés a horizontális ívjárat működését képes vizsgálni, az elemzések során a CP% és a horizontális ívjáratok GA és GA% értékeit vetettük össze.

#### 4.4. Statisztikai elemzés

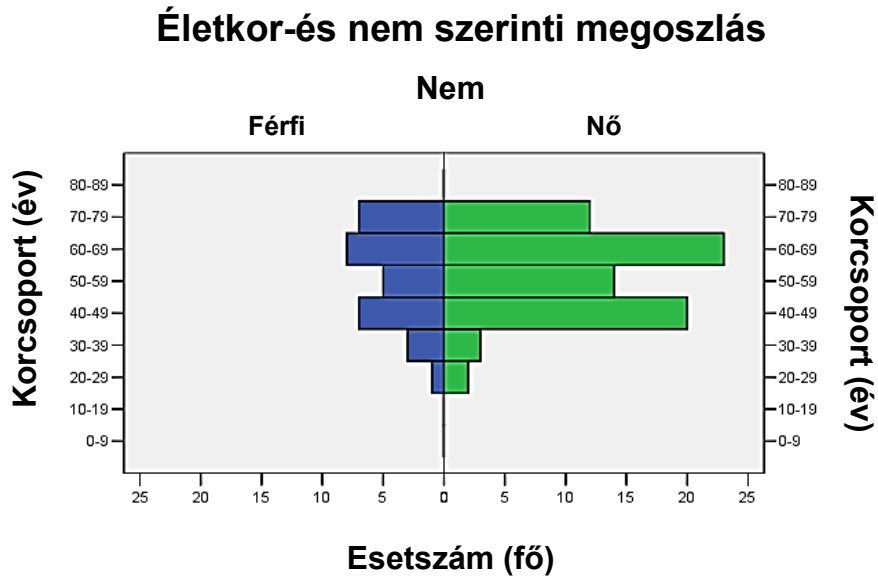
Az adatok statisztikai elemzését az IBM SPSS V24 program segítségével hajtottuk végre. Mivel a legtöbb paraméter nem mutatott normál eloszlást, ezért nem parametrikus tesztek alkalmaztunk. A statisztikai különbséget Mann-Whitney U teszt és Kruskal-Wallis teszt segítségével határoztuk meg, kvalitatív elemzést pedig Khí-négyzet próbával és Fisher-teszt segítségével végeztünk. Minden esetben a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikáns különbségnek. A paraméterek közötti korrelációt lineáris korreláció, Spearman, valamint Cohen féle Kappa teszt segítségével vizsgáltuk. Emellett eredményeinket túlélési görbék felvételével (Kaplan-Meier görbe) is bemutatjuk.

Továbbá az egyes tünetek és azt befolyásoló társbetegségek, illetve kezelések összefüggését logisztikus regresszióval is analizáltuk. A szenzitivitás és specificitás meghatározása érdekében ROC görbéket vettünk fel, és a görbe alatti területet analizáltuk. Az egyes tesztek érzékenységének vizsgálata érdekében a DOR (Diagnosztikus Odds Ratio) is meghatározásra került.



## 5. Eredmények

### 5.1. Epidemiológia

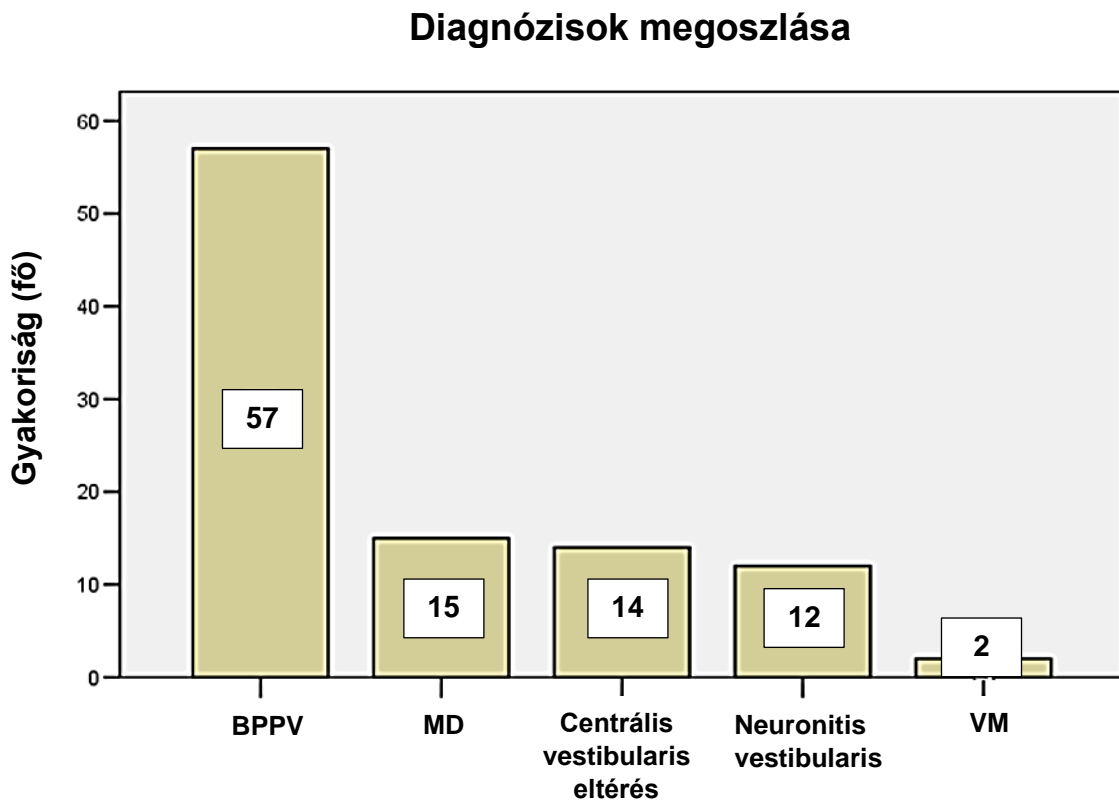


**17. ábra.** A MD életkor-és nem szerinti megoszlása a vizsgált populációban.

A 17. ábrán látható a betegség életkor és nem szerinti megoszlása, amely a vizsgált populációból kiválasztott 105, diagnosztizált Ménière-beteg adatait tartalmazza. A betegek átlag életkora  $57,38 \text{ év} \pm 11,07 \text{ SD}$ , közülük 31 beteg volt férfi (29,5%), 74 pedig nőbeteg (70,5%). Ebből következik, hogy ahogy a legtöbb perifériás eredetű szédülésre, úgy a MD-re is jellemző az elég erőteljes női dominancia.

A vizsgált populációban leggyakrabban a 61-70 év korcsoportba tartozók voltak érintettek, azonban gyakorisága a középkorúaktól kezdve határozottan emelkedik, fiatalok esetében ritka. Összességében azt mondhatjuk, hogy a középkorúak körében manifesztálódik leggyakrabban, amely jelentősége abban áll, hogy magában foglalja a gazdasági szempontból legaktívabb éveket. A meghatározó tünetek miatt ugyanis

gyakran van szükség táppénzbe vételre, fokozott rizikót jelentő munkakör esetén pedig a teljes munkaképtelenség, vagy a munkaképesség-csökkenés megállapítására.

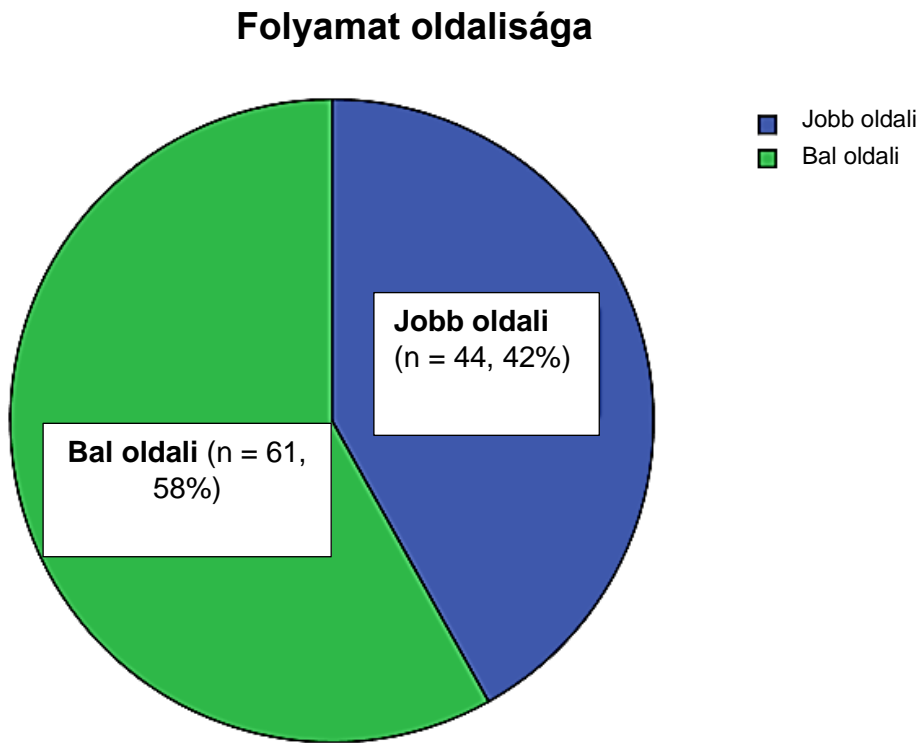


**18. ábra.** Az egyes szédüléssel járó kórképek előfordulásának gyakorisága a Klinika Otoneurológia Szakambulanciáján 2017-ben megjelent, újonnan diagnosztizált betegek körében.

Ahogy a 18. ábrán látható, a vizsgált populációban egyértelműen a BPPV leggyakoribb szédüléssel járó kórkép (57%), ezt követően a MD második a sorban (15%).

Megfigyeltük azt is, hogy populációnkban a jobb vagy bal oldali MD volt-e gyakoribb, azaz melyik oldali labirintusban fordult elő gyakrabban az EH. Eredményeink szerint (19. ábra) a bal oldali belsőfülek voltak gyakrabban érintettek (n =

61, 58%), - amely feltehetően véletlenszerűen alakult így -, illetve kétoldali betegség nem fordult elő.



**19. ábra.** A MD-ben érintett labirintusok aránya.

## 5.2. Tünetek monitorozása a szédülésnaplók alapján

**SZÉDÜLÉS NAPLÓ**

Beteg neve: \_\_\_\_\_  
 Születési ideje: \_\_\_\_\_  
 Kérjük, hogy következő kontrollra a szédülésnaplót hozza magával!  
 Kérjük, hogy mindennap ESTE írja be, ha aznap volt szédülés.

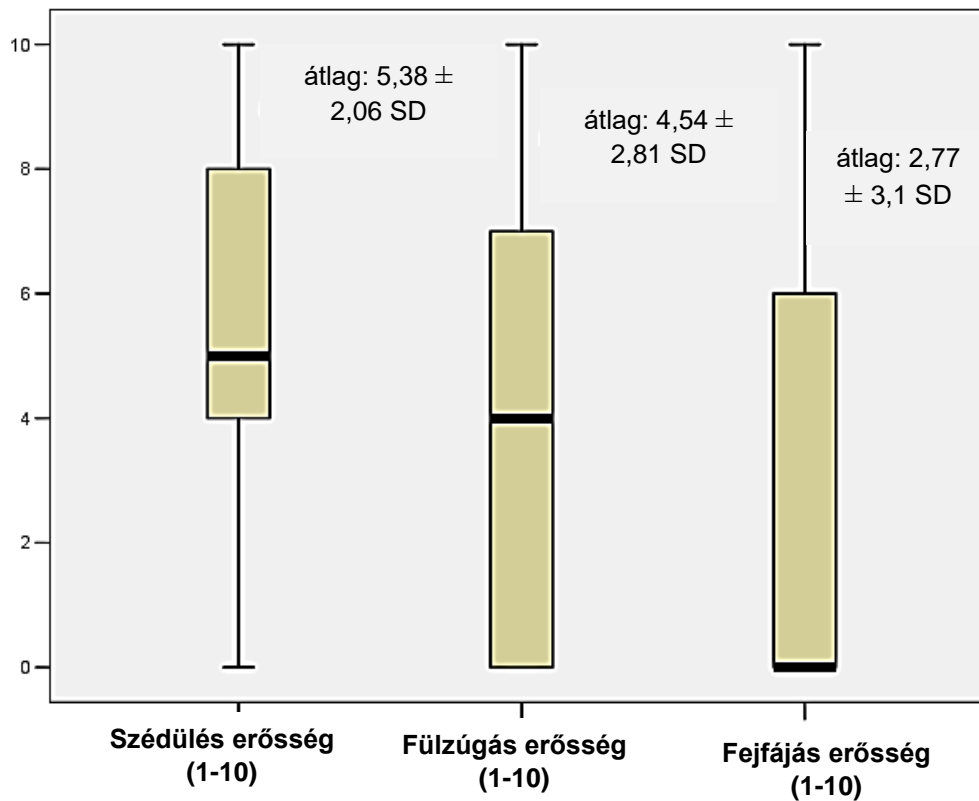
Napok	A szédülés			Hányinger	Hányás hányszor	Fülzúgás erőssége 1-10-ig	Fejfájás erőssége 1-10-ig	Egyéb megjegyzés
	időtartama	jellege	erőssége 1-10-ig					
2014. 12.03.	15 perc	forgó	9	X	-	X	-	Utasgató szék rajtam & felémről néztem meg
2014. 12.09.	15 perc	forgó	7	5	-	7	-	gátlás és lejjel néztem
2015. 01.09.	15 perc	forgó	9	légszűrés váltottam	-	9	-	Duha után a vízhez és néztem
2015. 02.23.	30 perc	forgó	6	6	-	6	-	
2015. 03.06.	15 perc	forgó	4	6	-	6	-	locsoló vízhez jöttem-bahá
2015. 04.11.	30 perc	forgó	5	6	-	5	-	szék felémre néztem
2015. 04.14.	30 perc	forgó	4	4	-	4	-	szék felémre néztem
2015. 04.24.	15 perc	forgó	9	4	vált	7	-	Talán az utolsó nap
2015. 05.02.								Utasgató szék minden nap
05								magánem volt szédülésem
04								forgó és mozgás után
08								is megérkezik

20. ábra. Ménière-beteg által kitöltött szédülésnapló [115].

Ahogy a képen (20. ábra) látható a szédülésnaplókra betegeink beszámolhatnak a különböző tüneteik jellegzetességeiről. A szédülésnél különösen fontos annak jellege és erőssége, hiszen valódi Ménière-rohamról forgó jellegű, legalább 20 perc időtartamú rohamok esetén beszélhetünk. Emellett leírhatják a fülzúgás, fejfájás erősségét, valamint a társuló vegetatív tüneteket. Az egyéb megjegyzések rovatban a különböző befolyásoló tényezőkről adhatnak számot, úgy, mint például a stresszhelyzet vagy időjárás-változás.

A betegeink által kitöltött szédülésnaplók alapján határoztuk meg a betegségre jellemző rohamok különböző jellegzetességeit.

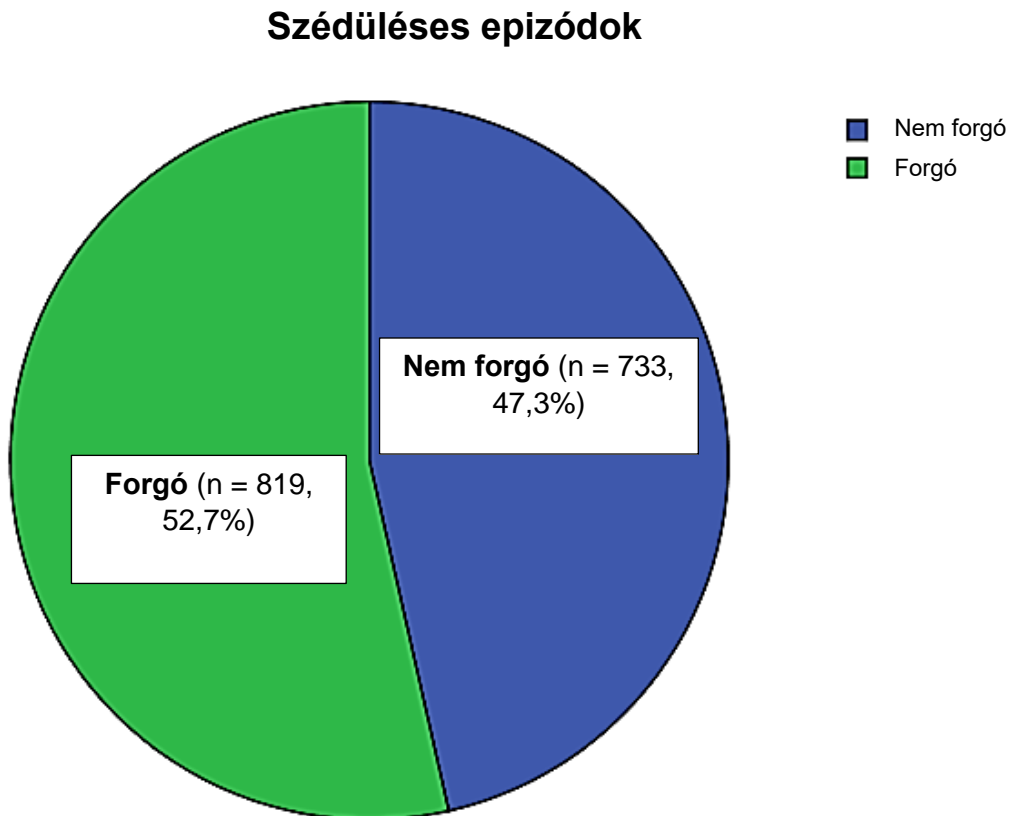
### Az egyes tünetek jellegzetességei (1-10 skála)



**21. ábra.** A tünetek átlagos erőssége a vizsgált populációban, 1-10-ig terjedő skálán értékelve [114].

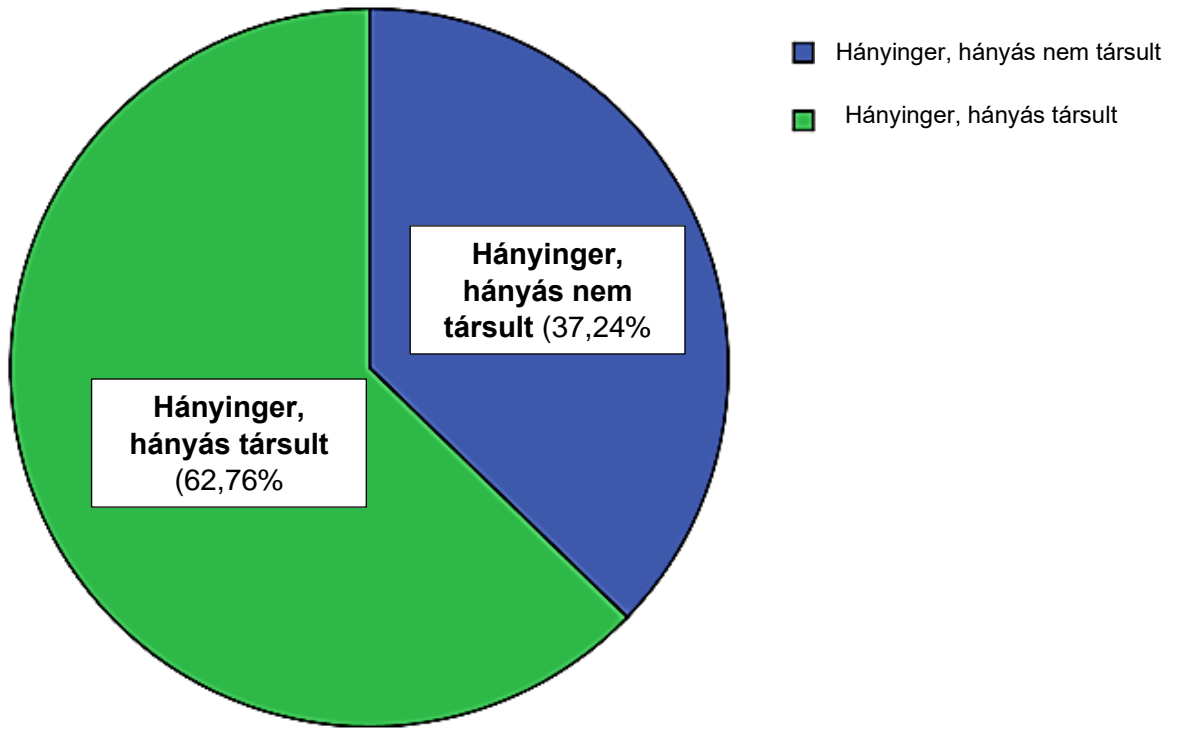
Ahogy a diagramon (21. ábra) látható a betegek elmondása szerint a szédülés erőssége a legmeghatározóbb (átlag:  $5,38 \pm 2,06$  SD), ez a legzavaróbb tünet, második a sorban a fülzúgás ( $4,54 \pm 2,81$  SD), végül ezt követi a fejfájás ( $2,77 \pm 3,1$  SD). A paramétereket a betegek által megadott értékek átlagát figyelembe véve határoztuk meg. Fontos kérdés, hogy amennyiben a betegek rohamról beszélnek, az valóban megfelel-e a betegsége jellemző szédülésszerű epizódok jellegzetességeinek, vagy az angol irodalomban elterjedt „dizziness”, azaz szédülékenység megjelenéséről van-e szó. Ezt a szédülés jellegzetességeivel (forgó vagy nem forgó jellegű) és időtartamával közelíthetjük meg (legalább 20 percig tartó epizódot kategorizálhatunk rohamként). Betegeink összesen 1552 szédülésszerű epizódról számoltak be, ebből 819 (52,7%) volt a betegsége jellemző

szédüléssel rendelkező epizód (22. ábra), a többi ún. Tumarkin krízisként definiálható. Az epizódok átlagos időtartama 6,16 óra, ez megfelel a Bárány Társaság kritériumainak [114].



**22. ábra.** A forgó és nem forgó jellegű szédüléssel rendelkező epizódok aránya [114].

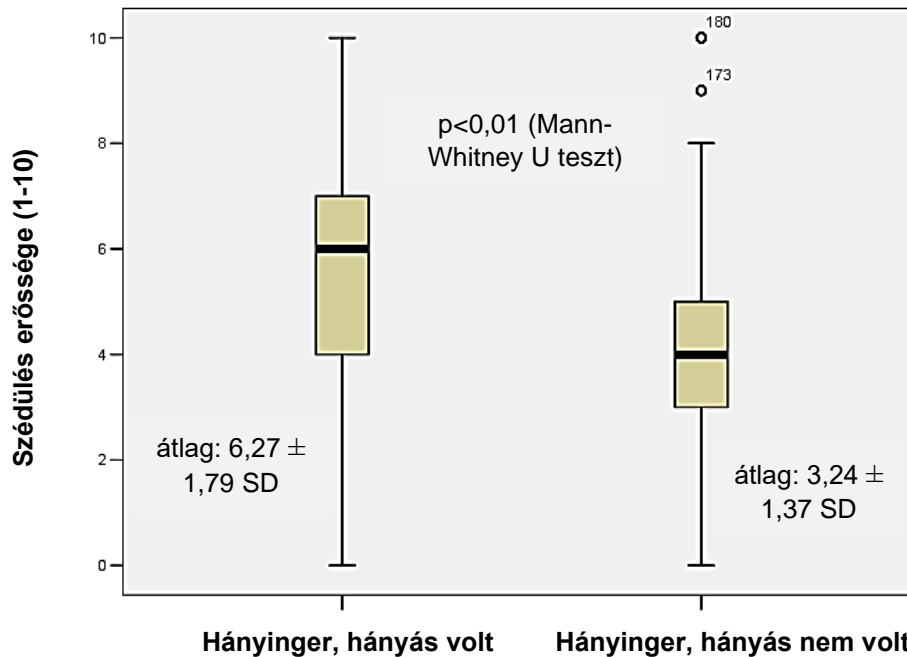
### Vegetatív tünetek megoszlása



**23. ábra.** A vegetatív tünetek (hányinger, hányás) megjelenésének gyakorisága [114].

A társuló vegetatív tünetek, nevezetesen a hányinger és a hányás is meghatározók, mivel gyakran társulnak a rohamokhoz. Ahogy a 23. ábrán látható, domináltak azok a rohamok, amely alatt vegetatív tünetek is megjelennek (62,76%). A naplók alapján ezek megoszlása egyazon beteg esetén is változó, tehát teljesen véletlenszerűen jelennek meg a vegetatív tünetekkel tarkított, illetve azoktól mentes epizódok. A vegetatív tünetek szempontjából is összevetettük a szédülés erősségét a két csoportban [114].

## Szédülés erősség – vegetatív tünetek összefüggése



**24. ábra.** A szédüléssel járó epizódok erőssége és a vegetatív tünetek megjelenése közötti összefüggés [114].

Ahogy a 24. ábrán látható, a két csoport (hányinger, hányás társult/nem társult) értékei között különbség figyelhető meg, erre utal a diagram, az átlag értékek, illetve a paraméterek közötti nagyon erőteljes statisztikai különbség ( $p < 0,01$ ). Eredményünk gyakorlati jelentősége abban áll, hogy roham alatt a szédüléscsökkentő szerek használata mellett a hányáscsillapítás is fontos, javíthat a betegek rohamokkal kapcsolatos megítélésén. Ez egyben azt is jelenti, hogy amennyiben a kezeléssel sikerül olyan mértékben csökkenteni a rohamok intenzitását, hogy azokhoz vegetatív tünet nem társul, úgy jelentős javulást érhetünk el a betegek életminőségében. Ahogy a szédülésnapló (4. táblázat) alapján látható, a hányinger erősségét nem jellemeztük numerikus skála segítségével - kiindulva abból, hogy a hányinger enyhe formában is kellemetlen -, viszont a hányás gyakoriságára (egy roham alatti hányások száma) annak jelentős életminőséget befolyásoló hatása miatt rákérdeztünk. Az imént ismertetett statisztikai összefüggések miatt a jövőben a hányinger jelentőségét jobban kell hangsúlyozni [114].



Elemzéseink alapján a szédüléssel epizódok 82%-ához társult fejfájás, amely felvetheti a VM, mint fontos differenciáldiagnosztikai probléma lehetőségét. A Bárány Társaság ajánlása alapján a VM diagnosztikus kritériumai a következők:

1. Legalább 5 közepes vagy súlyos erősségű, 5 perc – 72 óra időtartamú szédüléssel epizód.
2. Migrén diagnózis, migrén az anamnézisben.
3. Az epizódok legalább 50%-át legalább egy migrénre jellemző tünet kíséri (típusos migrénes fejfájás, photophobia, phonophobia, vizuális aura).
4. Minden más ok kizárható.

Csak akkor beszélhetünk egyazon beteg esetén MD-ről és VM-ről egyidőben, ha két típusos szédülés megjelenéséről számol be a páciens, egyik a VM, másik pedig a MD jellegzetességeit hordozza magában [116]. Olyan, alapvetően migrénre jellemző tünetek, mint a fejfájás, photo-és phonophobia is jellemzők lehetnek a Ménière-betegek rohamaira, így nem feltétlenül utalnak a VM társulására. Egyik kutatásba bevont betegünk sem felelt meg a Bárány Társaság kritériumainak, így a gyakori fejfájásos epizódok ellenére sem beszélhetünk VM-ről.

Fontosnak tartjuk, hogy a tünetek elemzése mellett azok életvitelre kifejtett hatását is vizsgáljuk, ebben lehet segítségére a szédülésnaplók „egyéb megjegyzés” része. Ezen adatok alapján ugyan kvantitatív statisztikai elemzés nem végezhető, azonban kvalitatív, ún. narratív elemzés segítségével (6. táblázat) igyekszünk bemutatni őket.

## 6. táblázat. Narratív elemzés a naplók alapján [114].

Narratív elemzés		
Fő állítás	Kategória	Értelmezés
„Egész napos rossz közérzet, rosszkedv.”	<i>közérzet, hangulat</i>	A társuló tünetek miatt jellemző a rossz közérzet, a hangulat negatív irányba elmozdulása. Ebben szerepet játszik a tünetek megjelenésétől való félelem, illetve az éjszakai tünetek miatti kialvatlanság is.
„Egész napos fejfájás.” „Tarkónyomás, fül dugulás.” „Reggelre nem volt mit kihányani.”	<i>társünetek</i>	A mindennapi életvitel a szédülés mellett egyéb tünetek is jelentősen befolyásolják. Kiemelendő a társuló vegetatív tünetek (hányinger, hányás) hatása.
„Egész napos koncentrációs nehézség.” „Gyermekek ellátása nehézkes.” „Rövid séta a boltig nehézséget okoz.”	<i>munkavégzés, feladatok ellátása</i>	A tünetek és a társuló kialvatlanság, fáradékonyság miatt mindennapi egyszerű feladatok ellátása is nehézkes lehet.
„Egész éjjel ébren voltam.” „Hajnalban szédülésre ébredtem.”	<i>alvás, diurnális ritmus</i>	A váratlanul jelentkező tünetek miatt gyakori az alvászavar, kialvatlanság.
„Autóvezetés közben kezdődött, nagyon megijedtem.” „A szédülés torna közben rosszabb, mozgás felerősíti.” „Buszon utazás közben jelentkeztek a tünetek.” „Hirtelen, számítógépezés és tévé nézés közben.”	<i>tünetek megjelenése</i>	A tünetek spontán jelentkeznek, de lehetnek provokáló faktorok, mint pl. a testmozgás. Ha egy olyan szituációban, mint az autóvezetés jelentkezik a forgó jellegű szédülés, a beteg nemcsak önmagára, hanem a környezetére is veszélyt jelenthet.
„Időjárás, hidegfront, lehűlés.” „Stressz, élethelyzeti krízis.” „Menstruáció.”	<i>provokáló faktorok</i>	Bizonyos tényezők hatására a tünetek megjelenése fokozódhat, főleg a szédüléssel rohamok halmozódása a jellegzetes. A leggyakrabban említett faktor az időjárásváltozás, ezen belül is a hidegfront, szél negatív hatása tűnik a legkifejezettebbnek. Az élethelyzeti nehézségek, stresszhelyzet szintén hatással vannak a tünetekre. Egyes nőbetegek elmondása alapján a tünetek megjelenése és a havi menstruációs ciklus kezdete között is van összefüggés.

A szédülésnaplók elemzése segítséget nyújt az otoneurológus számára abban, hogy a betegek szubjektív panaszait részletesen figyelembe vehesse. Ennek során információt kaphat arról, hogy a betegek által rohamként definiált epizódok megfelelnek-e a kritériumoknak. Képet kaphatunk a rohamok gyakoriságáról és súlyosságáról is. Ahogy a fent bemutatott elemzésből látható tipikus forgó jellegű szédüléssel járó epizódokról betegeink szédüléseinek csupán felében beszélhetünk. A naplók tükrében a gyógyszeres kezelés hatékonyságának nyomonkövetése is egyszerűbb feladat. Mivel a tünetek közül a szédülés és a fülzúgás tűnik a legmeghatározóbbnak, képet kaphatunk arról, hogy mely panaszok tüneti kezelése a legfontosabb a betegek életminősége szempontjából.

A mindennapi gyakorlatban jól látható, hogy miért fontos a szédülésnaplók elemzése. Ha a beteg a kontrollvizsgálathoz közeli időpontban szenvedett el egy súlyosabb rohamot, akkor az állapotára vonatkozó általános kérdésre („Hogy van?”) biztosan negatív választ fog adni, annak ellenére, hogy esetleg előtte hónapokig panaszmentes volt. Ez mindenképpen leleplezhető, ha a szédülésnaplón a rohamok időpontjait megtekintjük.

Jól felismerhető a szédülésnapló bejegyzések, illetve a beteg által elmondottak közötti diszkrépancia a Ménière betegség következtében kialakult szorongásban, esetleg depresszióban is szenvedő beteg esetében. Ez segíthet a beteget gondozó orvosnak abban, hogy felismerje a krónikusan fennálló szomatikus betegség lelki hatásait, és ennek megfelelően módosíthassa a kezelést.

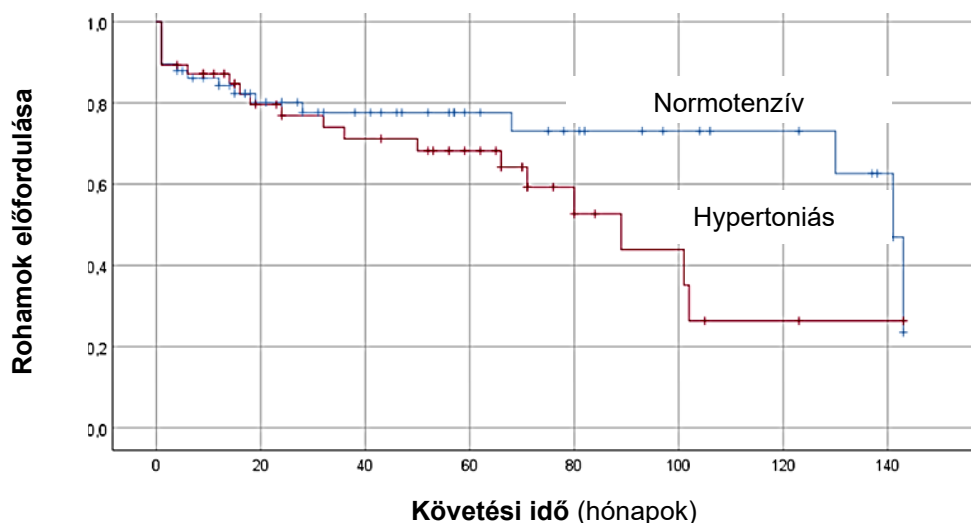
Nem elhanyagolható a szédülésnapló vezetésének az az előnye, hogy a beteg aktív közreműködését feltételezi. A beteg elszenvedi a szédüléssel járó rohamot, de tudja, hogy utána bejegyzést kell írni a naplóba, mert a gondozó orvosát érdekli. A szédülésnaplóba felírhat olyan adatot is (egyéb megjegyzés címszó alatt), melyben kifejtheti, hogy minek tulajdonítja ő a kialakult rohamot. A betegek leggyakrabban a stresszhelyzetet, időjárásváltozást jelölik meg kiváltó okként.

Mindezek statisztikailag nehezen értékelhető paraméterek, mégis sokat segítenek a Ménière-betegek gondozásában [114].

### 5.3. Komorbiditások hatása a Ménièrere betegségre jellemző panaszokra

A hypertonia és a diabetes számos irodalmi adat szerint a betegség rizikófaktorának tekinthető [35, 117-118]. Ennek tükrében érdemes lehet feltárni az összefüggést a rizikófaktorok, valamint a panaszok megjelenése, azok súlyossága között. Vizsgált populációnkban a hypertonia gyakrabban fordult elő (47 beteg, 44,8%), míg a diabetes társulása ritkábban volt megfigyelhető (16 beteg, 15,2%). Diabetes esetében nem sikerült szignifikáns összefüggést feltárni a panaszokkal. Hypertonia esetében az összefüggést két aspektusban vizsgáltuk: arra kerestünk választ, hogy a magas vérnyomás mennyire befolyásolja a szédüléssel rohamok gyakoriságát, illetve a fülzúgás megjelenését.

#### Hypertonia – rohamok összefüggése



**25. ábra.** A hypertonia hatása a rohamok előfordulására. Piros: hypertoniás, kék: normotenzív [115].

A rohamok esetében ugyan a hypertonia, illetve a tünet közötti összefüggés nem szignifikáns [ $p = 0,02$ ; Odds ratio: 2,05 (95% CI: 1,1 – 3,7)], azonban a Kaplan-Meier analízis alapján (25. ábra) egyértelműen megfigyelhető egy elég erőteljes tendencia: magas vérnyomás diagnózisa mellett jóval gyakrabban fordultak elő a tipikus szédüléssel

epizódok - normális vérnyomás mellett is -, mint a normotenzív betegcsoportban. Fontos hangsúlyozni, hogy az összes vizsgált beteg ismert, kezelt hypertoniás volt.

A fülzúgás tekintetében viszont szignifikáns összefüggés volt feltárható: ugyan MD fülzúgás nélkül ritkán fordul elő, hypertonia esetében azonban kezelés mellett is nagyon ritkák a fülzúgás-mentes epizódok, míg a normotenzív betegcsoportban előfordultak fülzúgás szempontjából tünetmentes periódusok is (7. táblázat). A betegek egyensúlyban tartásában emiatt a vérnyomás állapotának követése és karbantartása is fontos feladat. Saját eredményeink szerint a társbetegségek a tüneti kezelés hatékonyságát is befolyásolják, melyet a későbbiekben részletesen is ismertetünk [115].

**7. táblázat.** Hypertonia és a fülzúgás összefüggése (KHI-négyzet próba) [115].

	<b>Hypertoniás</b>	<b>Normotenzív</b>
<b>Van fülzúgás</b>	<b>45 (42,8%)</b>	<b>46 (32,2%)</b>
<b>Nincs fülzúgás</b>	<b>2 (4,3%)</b>	<b>12 (20,7%)</b>
<b>p érték</b>	<b>0,013*</b>	

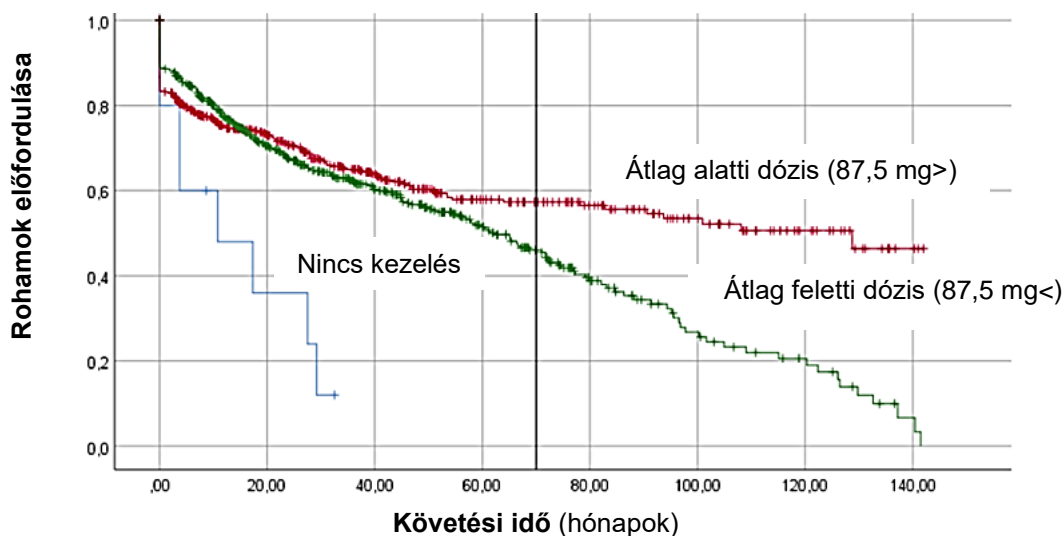
## **5.4. A tüneti kezelés lehetőségei**

### **5.4.1. A betahistin terápia**

A betahistin az egyik alapeszköz a MD tüneti kezelésében, a saját betegcsoportunk esetén is az egyik elsőként választandó eszköz volt. Kutatásunkban arra kerestünk választ, hogy az általunk kezelt betegpopulációban mennyire bizonyult hatékonynak a betahistin kezelés, illetve arra, hogy a kezelés dózisa és a tüneti kontroll között feltárható-e összefüggés.

Az adatok feldolgozását követően az alábbi Kaplan-Meier görbe (26. ábra) rajzolódott ki a terápiával kapcsolatban.

### Betahistin kezelés – rohamok előfordulása



**26. ábra.** A betahistin kezelés és a rohamok előfordulásának összefüggése.

Piros: átlag alatti dózis, zöld: átlag feletti dózis (átlag: 87,5 mg betahistin/nap), kék: nincs betahistin kezelés (kontroll). Az SPSS szoftverben az esemény a következőképpen került meghatározásra: 0, ha 3 vagy kevesebb szédüléssel fordult elő egy hónap alatt; 1, ha több mint 3 epizód egy hónap alatt. Az Y tengely mutatja a meghatározott esemény gyakoriságát, 1,0 értéknél a rohammentes epizód gyakorisága 100%, ahogy a görbe lefut 0 felé növekszik a gyakoriság [119].

A grafikon (26. ábra) alapján látható, hogy a betahistin kezelésben nem részesült betegcsoportban gyakrabban és több roham fordult elő, mint a kezelt betegek körében, ez az eredmény logisztikus regresszió alapján szignifikáns [ $p = 0,01$ ; Odds ratio: 2,75 (95% CI: 1,068 – 4,442)], összehasonlítva a kezelt csoportokkal. A nem kezelt csoportban olyan betegek eredményei szerepelnek, akik terhesség vagy betahistin allergia miatt nem részesülhettek betahistin kezelésben, esetleg önkényesen hagyták el a gyógyszert. Kategória elemzés (Fisher teszt) alapján (betahistin kezelés volt/nem volt, roham megjelent/nem jelent meg) statisztikailag szignifikáns érték adódott ( $p = 0,0001$ ), amely utal arra, hogy kezelés esetén a rohamok ritkábbak, míg kezelés nélkül gyakoribbak voltak. Ez az eredmény tehát alátámasztja a betahistin terápia hatékonyságát, további

kérdés azonban, hogy az alkalmazott dózis és a tünetek megjelenése között milyen összefüggés tárható fel.

A vizsgált betegek körében a betahistin átlagos dózisa  $87,5 \text{ mg/nap} \pm 27,1 \text{ SD}$ , a minimális átlagos dózis  $24,6$ , míg a maximális  $170,5 \text{ mg/nap}$  értéknek adódott. A leggyakoribb kezelési séma  $144 \text{ mg/nap}$ ,  $3 \times 48 \text{ mg}$ -os bontásban. A görbe felvételekor a kezelt betegcsoportot két részre osztottuk: átlag alatti és átlag feletti dózisban részesülőkre (átlag:  $87,5 \text{ mg/nap}$ ). A Kaplan-Meier analízis alapján a dózis és a rohamok előfordulása között nem tárható fel szignifikáns összefüggés, az értékek alapján a magasabb gyógyszerdózis mellett gyakoribbnak adódtak a rohamok. Ez egyrészt azért lehet, mert a dózis titrálása a betegek állapota alapján történik, így a magasabb dózist az eleve súlyosabb állapotú betegek kapják; másrészt utal arra, hogy amennyire a betegség variábilis (tüneteiben, megjelenésében, progressziójában), úgy a terápia beállítása is individuálisan kell, hogy megtörténjen, minden beteg esetében egyénileg. A placebo kontrollált vizsgálatok valószínűleg ezért értékelhetők nehezen MD-ben, hiszen a betegek random csoportokba való sorolása, a dózis véletlenszerű beállítása, valamint a rövid ideig tartó alkalmazás (rövid vizsgálati időtartam) nem felel meg a betegség kezelési alapelveinek. Saját retrospektív elemzésünket éppen azért tartjuk hasznosnak, hogy a betegek hosszútávú követésével, hosszú évek klinikai tapasztalatát figyelembe véve feltárjuk a lehető leghatékonyabb gyógyszerelési sémát [119].

A betahistin kezelés hatékonyságának igazolása mellett vizsgáltuk azt is, hogy a szédülésnaplók alapján az egyes paraméterekben átlagosan milyen változást eredményez a gyógyszeres kezelés.

**8. táblázat.** A szédülés jellemző paramétereiben bekövetkezett átlagos változás egyénileg beállított orális betahistin kezelés hatására, a teljes követési időt figyelembe véve. \*: statisztikailag szignifikáns változás [119].

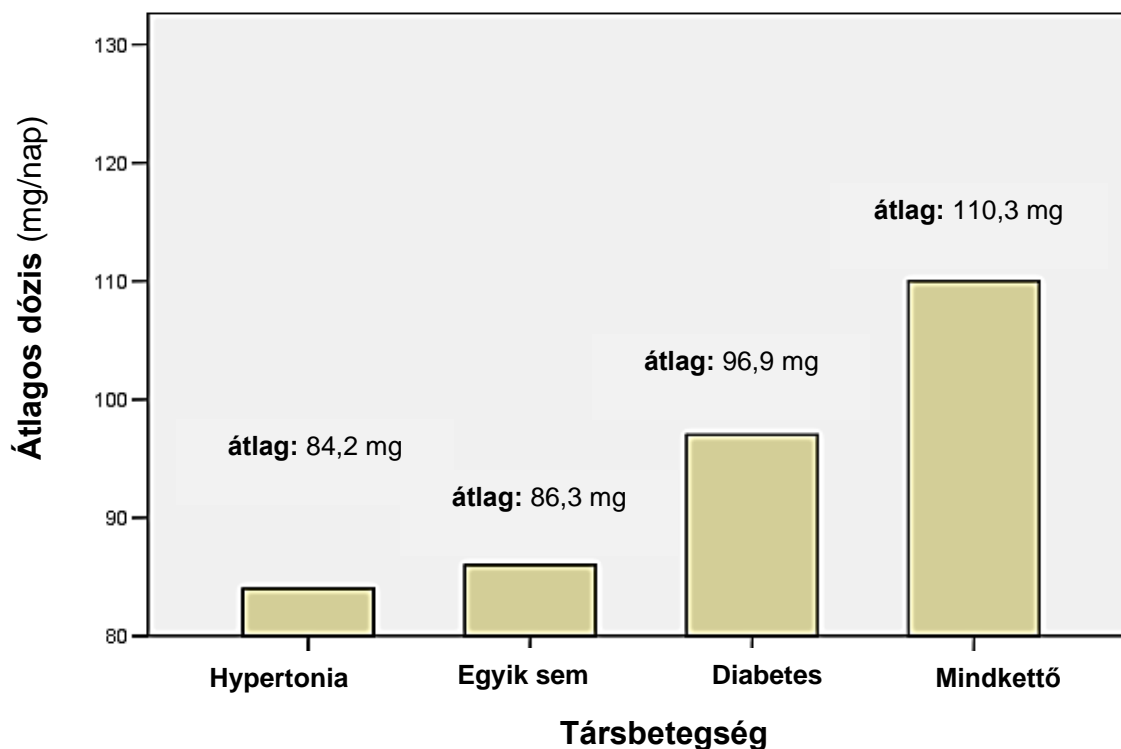
<b>Statisztikai elemzés a szédülésnaplók alapján</b>			
	<b>Szédüléssel kapcsolatos epizódok száma/erőssége/időtartama</b>	<b>Átlagos változás (95% CI), egyénileg beállított per os betahistin kezelés mellett</b>	<b>p – érték (one-way ANOVA teszt)</b>
<b>Dizziness</b> („szédülékenység”)	<b>733</b> (szédülések összesített száma a teljes követési idő alatt)	<b>1,5</b> (-11 – 1,3)/ hónap	0,000331*
<b>Forgó jellegű szédüléssel kapcsolatos epizód</b>	<b>819</b> (szédülések összesített száma a teljes követési idő alatt); átlag: 2,35 ± 1,4/hónap	<b>2,1</b> (-7 – 1,07)/ hónap	<0,00001*
<b>Átlagos időtartam (óra)</b>	<b>6,6</b>	<b>2,9</b> (-23 – 2,8)	<0,00098*
<b>Szédülés/ dizziness átlagos erősség (1-10 skálán)</b>	<b>5,46 ± 1,72 SD</b>	<b>0,3</b> (-0,8 – 5)	0,0887
<b>Teljes követési idő átlag (hónap)</b>	<b>140</b>		

Eredményeink alapján (8. táblázat) az egyénileg beállított betahistin gyógyszerelés hosszútávú hatására átlagosan havonta tízes skálán mérve 1,5 egységnyi csökkenés volt detektálható dizziness szempontjából, míg szédüléssel kapcsolatos epizódok tekintetében a csökkenés átlagosan 2,1. Az epizódok időtartamában megfigyelhető csökkenés statisztikailag szintén szignifikáns (2,9), azonban a szédülések átlagos erősségében megfigyelhető csökkenés nem adódik szignifikánsnak (0,3) [119].

Korábban említésre került a hipertónia és a diabetes lehetséges befolyásoló hatása. Véleményünk szerint a két társbetegség olyan befolyásoló tényező, amelyet a gyógyszeradagolás szempontjából egyéni tényezőként tarthatunk számon, ezért a lehetséges hatásukat elemeztük.



### A tünetmentessé tételhez szükséges átlagos napi betahistin dózis az egyes társbetegségek esetén



**27. ábra.** A tünetmentesség eléréséhez szükséges betahistin kezelés átlagos napi dózisa diabetes és hypertonia megjelenése esetén, illetve hiányában [115].

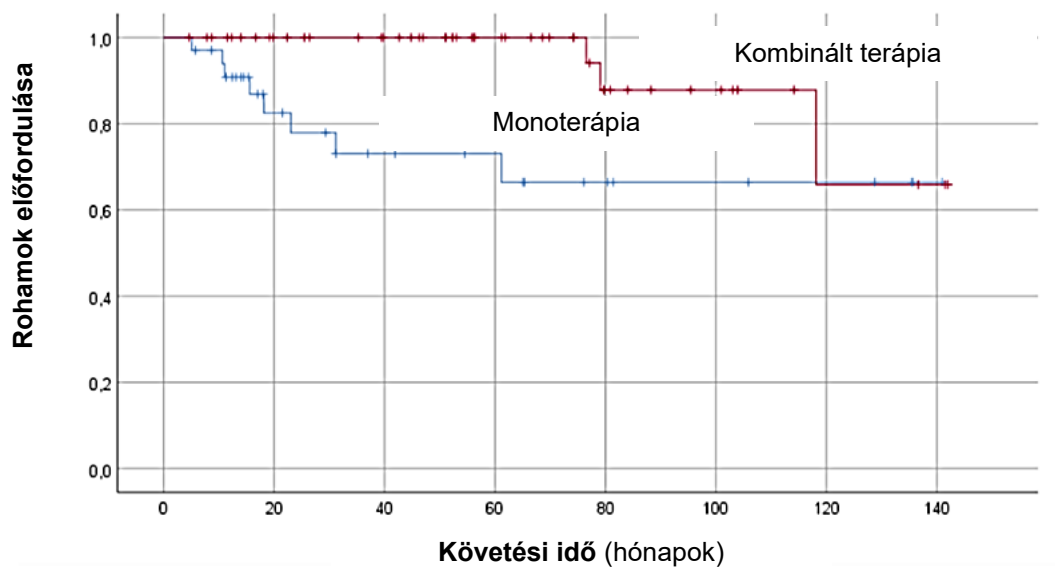
Statisztikai elemzés alapján a különböző csoportokban meghatározott átlagos dózisok között szignifikáns különbség tárható fel ( $p = 0,047$ , Kruskal-Wallis teszt alapján). Különösen abban az esetben, ha mindkét komorbiditás (hypertonia és diabetes) együttes megjelenéséről van szó, szignifikánsan magasabb napi dózis adása vált szükségessé ( $p = 0,039$ ), összehasonlítva a komorbiditással nem rendelkező betegcsoporttal. Szignifikáns különbség jelent meg a hypertonia és mindkettő csoportok között ( $p = 0,039$ ), ugyanakkor a diabetes és mindkettő csoportok esetében nem ( $p = 0,43$ ). Ez alapján azt mondhatjuk, hogy a tünetmentességhez szükséges átlagos dózis tekintetében a diabetes inkább tekinthető befolyásoló tényezőnek, mint a hypertonia (27. ábra) [115].

Összeségében elmondható, hogy a betahistin a szupportív terápia hatékony eszköze, a tünetmentességhez szükséges dózist azonban a gondozó orvosnak a beteg hosszútávú követésével, egyénileg kell beállítania [119].

#### 5.4.2. Kombinált kezelés

Kombinált kezelés alatt a betahistin, illetve különböző keringésjavító szerek (nootropikumok) együttes alkalmazását értjük, az otoneurológiai gyakorlatban főleg a piracetam és a vinpocetin használata terjedt el. A kombinált kezelés alkalmazására 51 beteg esetén volt szükség, ők a MD II.-III. stádiumába tartoztak, gyakori és súlyos rohamokkal. A két kezelés hatékonyságának összevetését végeztük el saját betegpopulációnkon.

#### Kombinált terápia (betahistin + nootropikum) vs. monoterápia



**28. ábra.** A mono- és a kombinált kezelés hatékonyságának összehasonlítása.

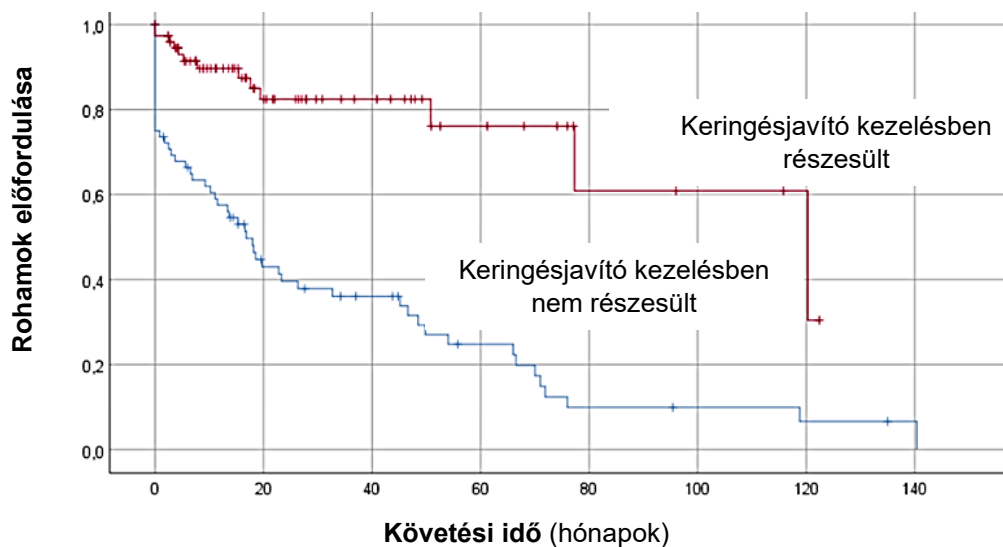
Kék: monoterápia (betahistin), piros: kombinált terápia (betahistin + piracetam). Az SPSS szoftverben az esemény a következőképpen került meghatározásra: 0, ha 3 vagy kevesebb szédüléssel fordult elő egy hónap alatt; 1, ha több mint 3 epizód egy hónap alatt [120].

Ahogy a Kaplan-Meier görbén (28. ábra) látható, a kombinált kezelés esetén, melynek napi dózisa 2400 mg piracetam (1-1-0 bontásban) a betegek között ritkábban fordultak elő a rohamok, mint a csak betahistinnel kezelt betegek esetén. Logisztikus regresszióval számolva a kombinált kezelés esetében szignifikánsan ritkábban fordultak elő a szédüléssel járó epizódok [ $p = 0,018$ ; Odds ratio: 4,9 (95% CI: 1,2 – 20,2)] [119].

### 5.4.3. Kúraszerű keringésjavító infúziós kezelések

Vizsgált betegeink körében számos esetben szükség volt a keringésjavító szerek iv. alkalmazására is, amely napi 12 gramm piracetamot jelent, 100 ml Salsol infúzióban oldva, 10 napig alkalmazva kúránként.

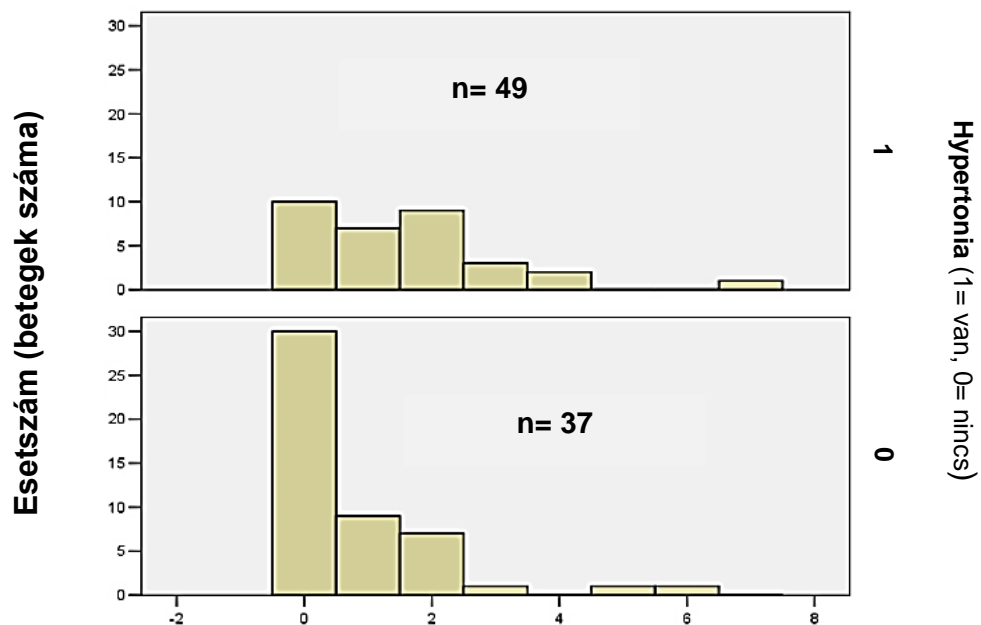
#### Kúraszerű keringésjavító infúziós kezelések hatékonysága



**29. ábra.** A kúraszerű keringésjavító infúziók hatékonyságának elemzése. Piros: keringésjavító infúziós kezelésben részesült, kék: nem részesült. Az SPSS szoftverben az esemény a következőképpen került meghatározásra: 0, ha 3 vagy kevesebb szédüléssel járó epizód fordult elő egy hónap alatt; 1, ha több mint 3 epizód egy hónap alatt.

Eredményeink alapján (29. ábra) az infúziós kezelésben részesülők között szignifikánsan ritkábban fordultak elő a szédüléssel rohamok, mint a nem kezelt csoportban [ $p = 0,01$ ; Odds ratio: 2,5 (95% CI: 1,075 – 4,335)], logisztikus regresszió alapján. További kérdést vet fel, hogy az infúziós kezelések hatékonysága különbözik-e a per os alkalmazható nootropikumokétól, tehát ezeket a szereket hosszútávon, tablettá formájában érdemes-e alkalmazni, vagy kúraszerűen, infúziós kezelések kapcsán.

Az infúziós kezelések szükségességének szempontjából is elemeztük a társbetegségek lehetséges hatását.



**Az infúziós kúrák száma** (egy adott beteg esetén hány alkalommal volt szükséges az infúziós kezelések alkalmazására)

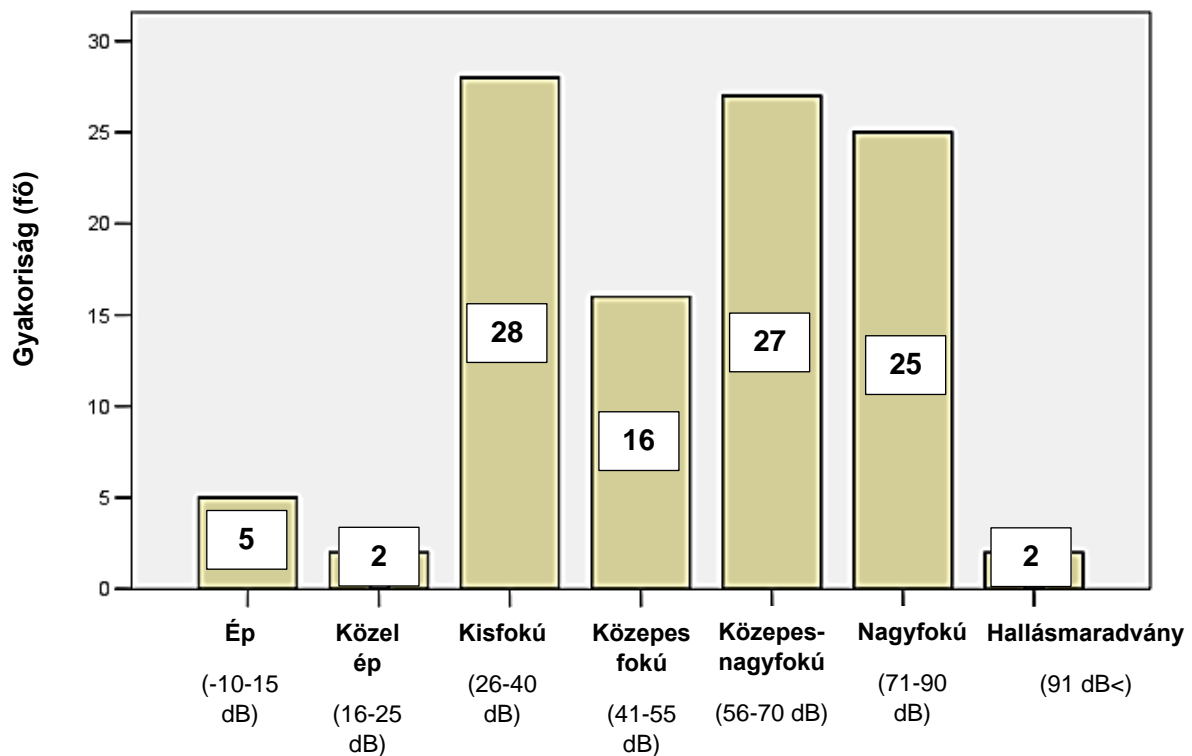
**30. ábra.** Infúziós kúrák száma hipertonia esetében, illetve annak hiányában. Az esetszám az egy adott betegcsoportban (hypertonia/normotenzív) alkalmazott infúziós kúrák összesített számát jelenti [115].

Eredményeink alapján (30. ábra) hypertoniás betegek esetében gyakrabban volt szükség a keringéscsökkentő szerek kúraszerű infúziós kezelés formájában történő alkalmazására, mint a normotenzív betegek esetében [115].

#### 5.4.4. Intratympanális dexamethason és a hallásromlás konzervatív kezelése

A betegségre jellemző hallásromlás kezelése, szinten tartása az életminőségre kifejtett hatásai, és progresszív jellege miatt kiemelten fontos kérdés. A standard ITS kezelés során 5 alkalommal 1 ml dexamethason-foszfát adása történik mikroszkóp alatt, a dobhártyán keresztül injektálva.

#### Hallásprofilok megoszlása a vizsgálat populációjában

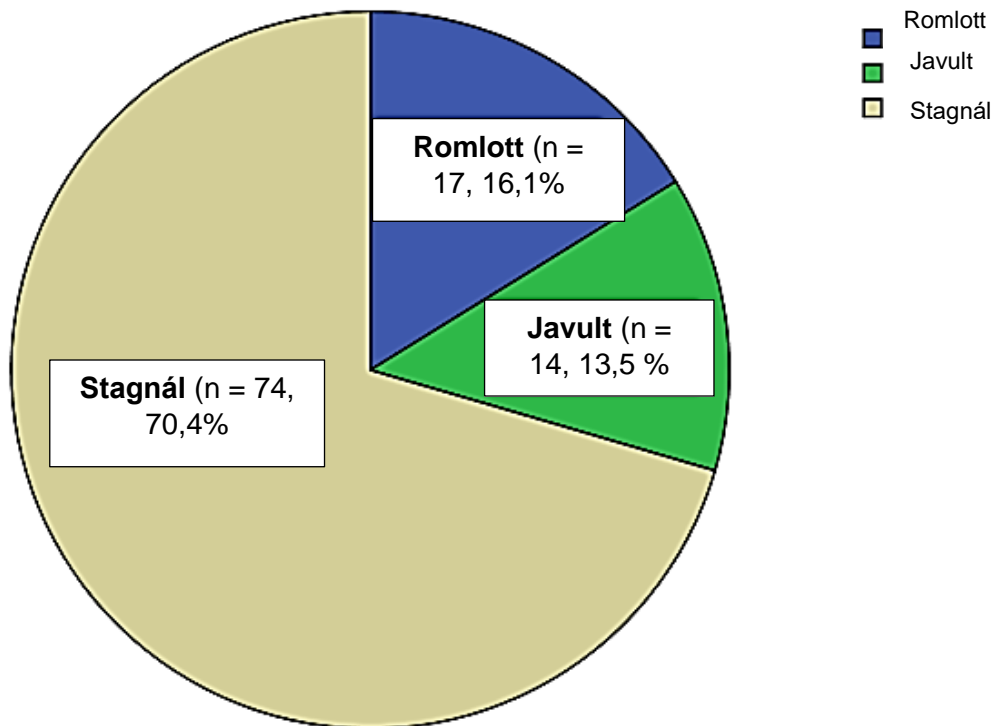


**31. ábra.** A vizsgált betegcsoport hallásprofiljának jellegzetességei [120].

A betegek audiometriás eredményei alapján vettük fel a fent látható grafikont (31. ábra). Látható, hogy az ép és közel ép hallástól kezdve a hallásmaradványig az összes stádium megtalálható a populációban. Leggyakrabban a kisfokú (26,6%) és a nagyfokú (23,8%) hallásromlás fordult elő. Ép és közel ép hallás azon betegeinknél fordulhatott

elő, akik a betegség korai stádiumaiba (I. stádium) tartoznak, ezért rohamszünetben hallásküszöbük visszaáll a normális szintre [120].

### Hallásprofilok változása



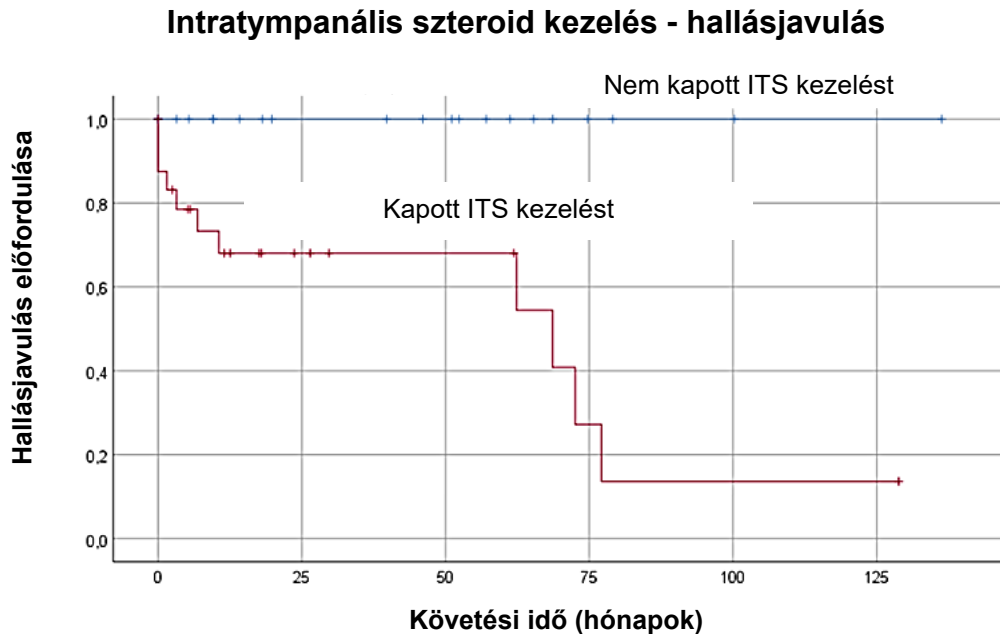
**32. ábra.** A hallásprofilban kialakuló változás a betegcsoport hosszútávú követése alapján.

A hallásromlás kezelése kapcsán legtöbb betegünket a stagnáló csoportba sorolhatjuk, így tehát, ha ugyan a már kialakult halláscsökkenést kezelni és javítani nem tudjuk, a további küszöb-emelkedést megelőzhetjük (32. ábra). A hallásromlás spontán, a betegség progressziója miatt alakult ki. A javult betegcsoport kezelés előtti és utáni audiogramjait részletesen elemeztük (9. táblázat) [120].

**9. táblázat.** A javult betegcsoport audiometriai eredményeinek részletes elemzése. A minden kategória azt jelenti, hogy a javulás az összes frekvencián regisztrálható volt (500-8000 Hz) [120].

	<b>Életkor</b> (év)	<b>Nem</b> (F: férfi, N: nő)	<b>Érintett</b> <b>oldal</b> (J: jobb, B: bal)	<b>Érintett</b> <b>frekvenciák</b> (Hz)	<b>Átlagos</b> <b>javulás</b> (dB)
<b>1.</b>	70	N	J	Minden	18
<b>2.</b>	68	F	J	Minden	20
<b>3.</b>	44	N	B	500-1000	40
<b>4.</b>	31	F	J	500-2000	20
<b>5.</b>	68	N	B	Minden	30
<b>6.</b>	73	N	J	Minden	15
<b>7.</b>	65	F	B	500-1000	20
<b>8.</b>	68	F	J	Minden	30
<b>9.</b>	64	N	J	Minden	30
<b>10.</b>	43	F	J	Minden	20
<b>11.</b>	50	N	B	500-2000	15
<b>12.</b>	54	N	B	500-2000	40
<b>13.</b>	66	N	B	Minden	30

Javulást 13 beteg esetében sikerült elérni, a javulás és romlás kapcsán az alábbi eredményt (33. ábra) kaptuk, Kaplan-Meier analízis során.



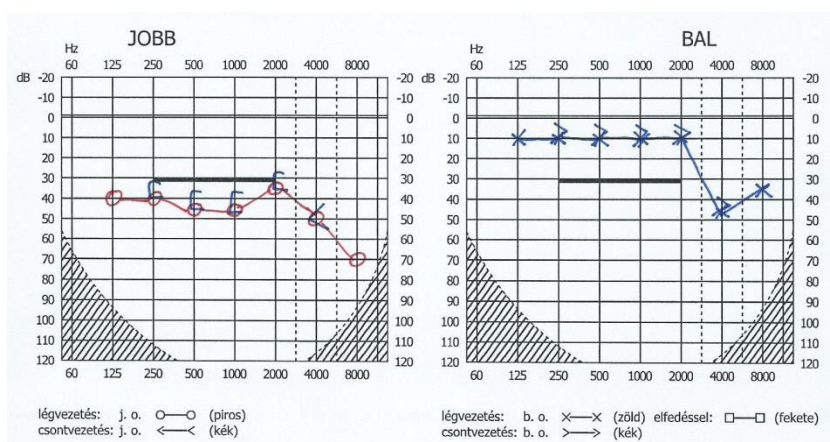
**33. ábra.** A hallásjavulás és a szteroid kezelés összefüggése. Piros: kapott ITS kezelést, kék: nem kapott. A hallásban létrejövő változást a korábban ismertetett kritériumoknak megfelelően határoztuk meg, ha az legalább 2 frekvenciát érintett [120].

A 33. ábra alapján jól látható, hogy azon betegek esetében, akik szteroid kezelésben nem részesültek, a hallásprofilban spontán javulás egyetlen esetben sem következett be. A „javult” populációba tartozó betegek minden esetben kaptak intratympanálisan adható szteroid készítményeket. A hallásromlás konzervatív kezelésében, a hallásküszöb szinten tartásában, javításában a szteroid készítmények szignifikánsan hatékonyak bizonyultak, amelyet alátámaszt a statisztikai elemzés eredménye [ $p < 0,001$ ; Odds ratio: 2,75 (95% CI: 1,068 – 4,442)] [120].

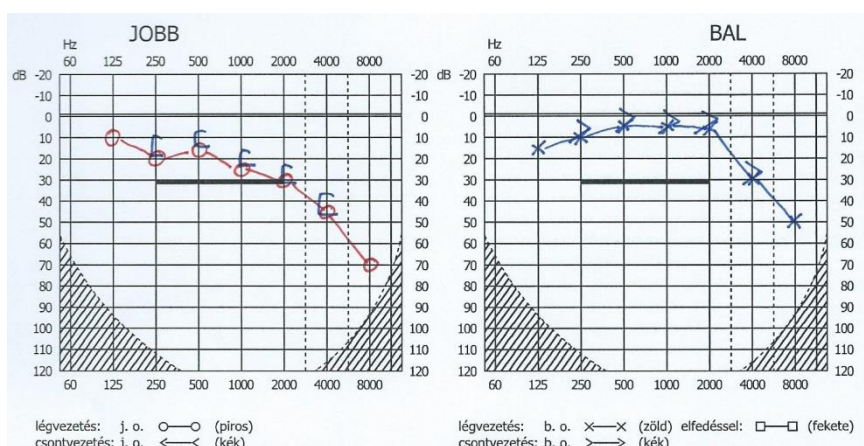


**Esetismertetés:**

- A Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika Otoneurológia Ambulanciáján kezelt 69 éves férfibeteg, akit 5 évvel ezelőtt diagnosztizáltak jobb oldali MD-vel
- 3x24 mg/nap per os betahistin kezeléssel tünetmentesség volt elérhető, azonban zavaró, életminőséget befolyásoló fülzúgást és hallásromlást panaszolt
- Fekvőbeteg ellátásba való felvételét követően iv. piracetam + intratympanális dexamethason kezelésben részesült. Kezelés utáni audiogramján lényeges javulás látható (34. és 35. ábra):



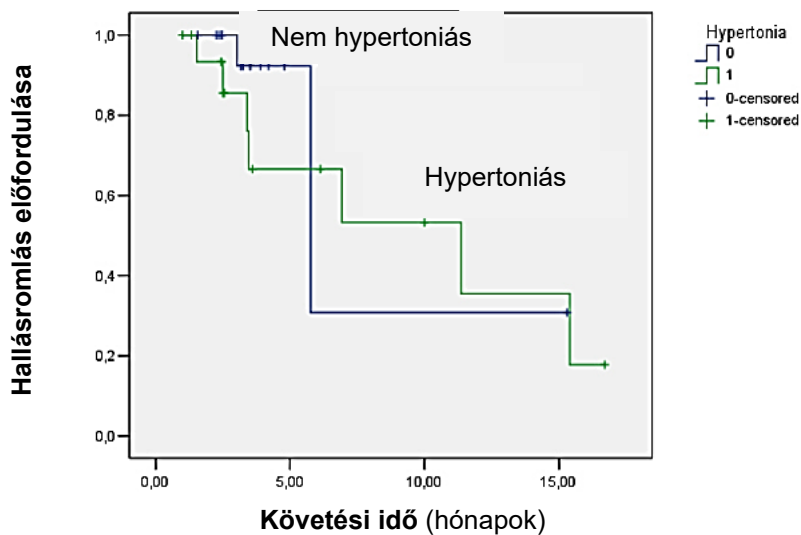
**34. ábra.** A kezelést megelőzően elvégzett audiometria eredménye. A MD-ben érintett oldalon (JOB) közepes fokú halláscsökkenés, az ép oldalon (BAL) a beszédfrekvenciákon ép hallás, 4000 Hz-en zajcsipke [120].



**35. ábra.** A kezelést követően elvégzett audiometria eredménye. Az érintett oldalon lokálisan (intratympanálisan) alkalmazott dexamethason hatására szignifikáns, átlagosan 30 dB-es javulás volt regisztrálható [120].

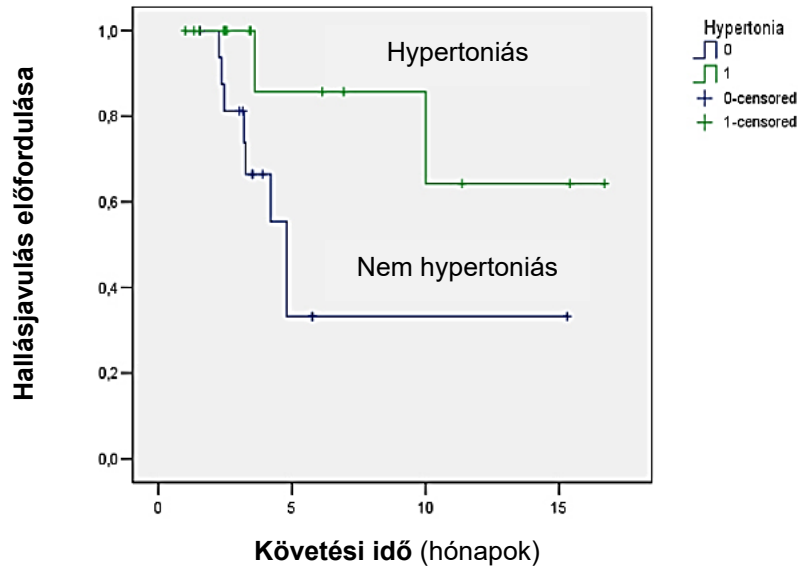
A dexamethason hatékonyságának elemzése mellett a hipertonia potenciális befolyásoló hatását is vizsgáltuk. A kezelés hatására létrejövő hallásjavulás a nem hipertoniás betegek esetén szignifikánsan gyakoribb [ $p = 0,025$ ; Odds ratio: 6,7 (95% CI: 1,2 – 20,2)], míg az ITS kezelés ellenére kialakuló hallásromlás a magasvérnyomású betegek körében statisztikailag nem szignifikánsan, de gyakoribb [ $p = 0,5$ ; Odds ratio: 3,3 (95% CI: 1,2 – 20,2)] (36. és 37. ábra) [120].

### Hypertonia – hallásromlás a kezelés után



**36. ábra.** Hallásromlás és a hipertonia összefüggése. Zöld: hipertoniás, kék: normotenzív [115].

### Hypertonia – hallásjavulás a kezelés után



**37. ábra.** Hypertonia és a hallásjavulás kapcsolata. Zöld: hypertoniás, kék: normotenzív [115].

#### 5.4.5. Az intratympanális dexamethason szédüléssel rohamokra kifejtett lehetséges hatása

A szédüléssel rohamokra kifejtett hatás vizsgálata érdekében 35 intratympanális dexamethasonnal kezelt (9 férfi, 26 nőbeteg, átlag életkor  $\pm$  SD, 57,46 év  $\pm$  9,59) és 35 random módon kiválasztott, individuális dózissal betahistinnel kezelt beteget (11 férfi, 24 nőbeteg, átlag életkor  $\pm$  SD, 58,46 év  $\pm$  10,79) vontunk be. A két csoportra jellemző értékeket a 10. táblázat tartalmazza.

**10. táblázat.** A két csoportra jellemző értékek, A csoport: intratympanális dexamethason + betahistin kezelés, B csoport: betahistin kezelés (kontroll csoport).

\*: Khí-négyzet próba, \*\*: Mann-Whitney U teszt. IQR: interkvartilis tartomány (Interquartile Range), Q1-Q3: első és harmadik kvartilis. AAO-HNS - A: teljes panaszmentesség vertigo szempontjából, B: vertigo csökkenése [121].

	<b>A csoport</b>	<b>B csoport</b>	<b>p érték</b>
<b>Nem</b> (férfi/nő)	9/26	11/24	0,59*
<b>Életkor</b> [medián; IQR (Q1-Q3)]	56; 22,5 (46,5-66,9)	58; 22 (46,5-66,5)	0,67**
<b>MD oldalisága</b> (jobb/bal)	11/24	16/19	0,22*
<b>AAO-HNS index</b> (A/B)	11/24	15/20	0,32*
<b>Követési idő</b> [medián; IQR (Q1-Q3)]	36,3; 54,4 (13,76-68,17)	34,3; 48,87 (12,43-61,3)	0,28**
<b>Betahistin dózis/nap</b> [medián; IQR (Q1-Q3)]	96; 72 (72-144)	74,4; 47,6 (72-119,6)	0,12**

Ahogy a 10. táblázatban látható a demográfiai adatok tekintetében nem volt szignifikáns különbség látható a két csoport között. Mindkét csoport esetén meghatározásra került az AAO-HNS index, és a p érték alapján ( $p = 0,32$ ) ebben az esetben sem adódott szignifikáns különbség. Az AAO-HNS index [122] a következőképpen értelmezhető (11. táblázat).

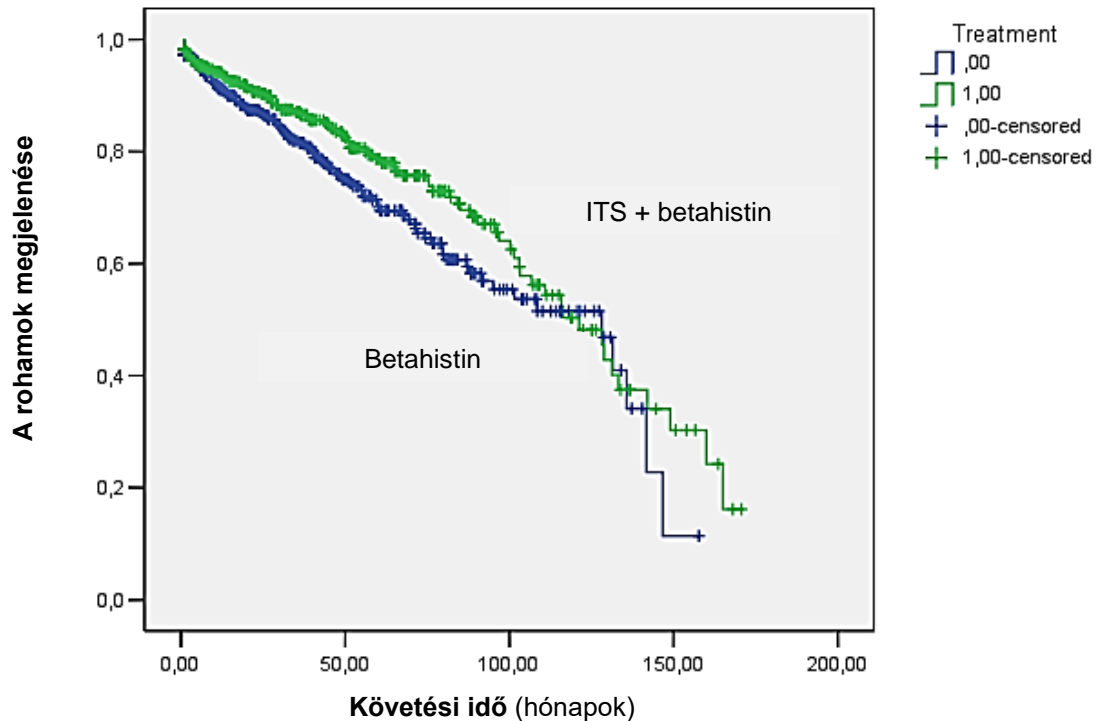
**11. táblázat.** Az AAO-HNS index.

<b>Numerikus skála</b> (egy év alatt a havi átlagos rohamok száma x 100)	<b>Rohamállapot</b>	<b>Kategória</b>
0	tipikus szédüléssel rohamok teljes megszűnése (panaszmentes)	<b>A</b>
0 - 40	részleges megszűnés (panaszok csökkenése)	<b>B</b>
41 - 80	nem szignifikáns csökkenés	<b>C</b>
81 - 120		<b>D</b>
120 <	másodlagos kezelés szükséges	<b>E</b>

Az átlagos napi betahistin dózist  $104,03 \text{ mg} \pm 30,98 \text{ SD}$  értéknek határoztuk meg az A csoportban, míg  $86,65 \text{ mg} \pm 25,46$  értéknek a B csoportban, amely szintén nem igazolódott szignifikáns különbségnek ( $p = 0,12$ ). Az átlagos követési idő szintén nem különbözött szignifikánsan, és utal arra, hogy hosszútávú követés történt. Ez a leghosszabban követett beteg esetén 143 hónapot (kb. 12 évet) jelentett. Az értékek alapján a két csoport alkalmas a további elemzésekre [121].

A hosszútávú követés érdekében Kaplan-Meier görbét vettünk fel, és a logisztikus regressziót alkalmaztuk.

### A szédüléssel rohamok megjelenése a két csoportban (intratympanális szteroid + betahistin vs. betahistin)



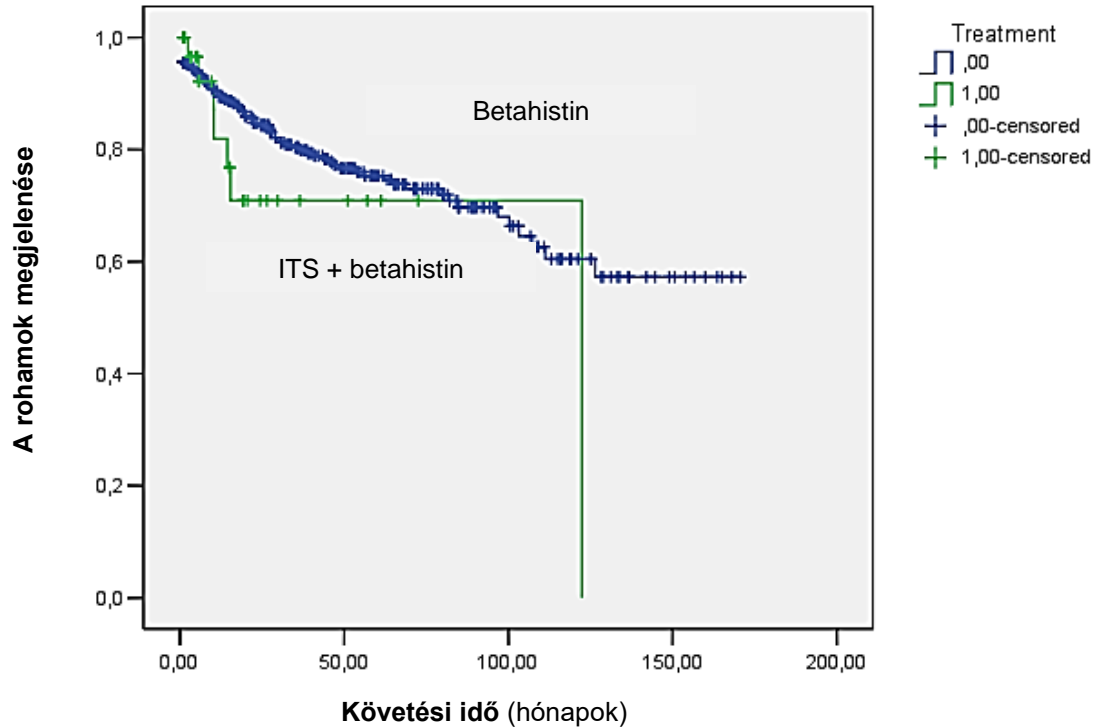
**38. ábra.** A szédüléssel rohamok megjelenése az A (intratympanális szteroid + betahistin) és B (betahistin) csoportok esetén. Az SPSS szoftverben az esemény a következőképpen került meghatározásra: 0, ha 3 vagy kevesebb szédüléssel roham fordult elő egy hónap alatt; 1, ha több mint 3 epizód egy hónap alatt.

Kék: betahistin, zöld: ITS + betahistin kezelés [121].

Ahogy a 38. ábrán látható, nincs egyértelmű különbség a két görbe lefutása között, és a logisztikus regresszió eredménye sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban előforduló rohamrátaiban [ $p = 0,972$ ; Odds ratio: 1,051 (95% CI: 0,065 – 16,89)]. Az eredmények alapján az intratympanális dexamethason nem hatékonyabb a szédüléssel rohamok megszüntetésében, mint a per os betahistin kezelés.

Az eredményeket az A csoporton belül is összevetettük aszerint, hogy az intratympanális kezelés hatására lényeges változás következett-e be a szédüléssel rohamok előfordulásában, összehasonlítva a betahistinnel kezelt epizódokkal [121].

**A szédüléss rohamok megjelenése az A csoportban (csak betahistinnel vs. intratympanális szteroidokkal is kezelt periódusok)**



**39. ábra.** A szédüléss rohamok előfordulása az A csoportban, annak függvényében, hogy adott időpontban intratympanális kezelés történt-e, vagy csak per os betahistin került beállításra. Az SPSS szoftverben az esemény a következőképpen került meghatározásra: 0, ha 3 vagy kevesebb szédüléss epizód fordult elő egy hónap alatt; 1, ha több mint 3 epizód egy hónap alatt.

Kék: betahistin, zöld: ITS + betahistin kezelés [121].

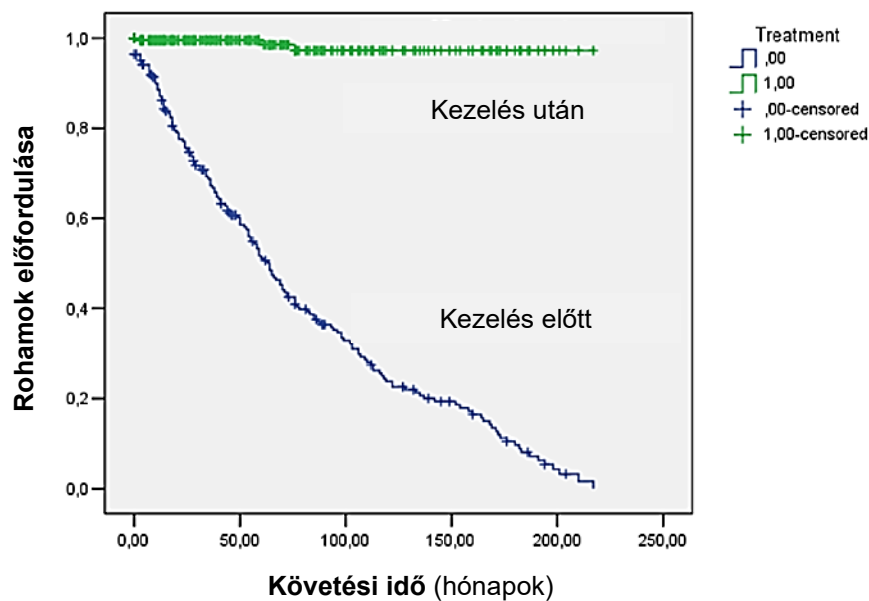
Ahogy a 39. ábrán látható, a két csoport görbéi között ebben az esetben sem látható lényeges különbség, amelyet alátámaszt a logisztikus regresszió eredménye is [ $p = 0,614$ ; Odds ratio: 1,07 (95% CI: 0,065 – 16,89)]. Ez arra utal, hogy a beteg rohamgyakorisága nem javult lényegesen az ITS kezelés hatására [121].

#### 5.4.6. Intratympanális gentamycin

A konzervatív kezelésre nem reagáló esetekben, halmozódó rohamoknál ITG alkalmazható, ez a vizsgált populációban 9 beteg esetén (8,57%) volt szükséges.

A kutatás első részében az ITG kezelés hatékonyságát, vagyis a terápia utáni rohamráta alakulását vizsgáltuk.

#### A rohamok előfordulása az ITG kezelés előtt és után



**40. ábra.** Kaplan-Meier görbe a rohamok alakulásáról. A görbe felvételéhez az esemény gyakorisága (szédüléssel roham) az idő függvényében (követési idő) a következőképpen került meghatározásra: 0, ha 3 roham/hónap és 1, ha 3 roham/hónap<. Kék: kezelés előtt, zöld kezelés után [123].

Ahogy a Kaplan-Meier görbén (40. ábra) látható a rohamok jóval gyakrabban fordultak elő a kezelés előtt, mint azt követően, ezt megerősíti a logisztikus regresszió eredménye is [ $p < 0,001$ ; Odds ratio: 0,003 (95% CI: 0,001 – 0,012)], amely erőteljesen szignifikáns különbséget mutat a két csoport között. A szédülésnaplók és a betegek elmondása alapján látható volt, hogy a legtöbb esetben teljes rohammentesség volt elérhető. Csak két beteg esetén jelentkezett roham, de ezek rövidebb, átmeneti, nem



tipikus MD rohamok voltak (egyikük kettő, másikuk egyetlen ilyen epizódról számolt be)  
[123, 124].

**12. táblázat.**

Az ITG kezelésen átesett betegcsoport demográfiai és audiometriai adatai. A + jelzés javulást, míg a – romlást jelez [123].

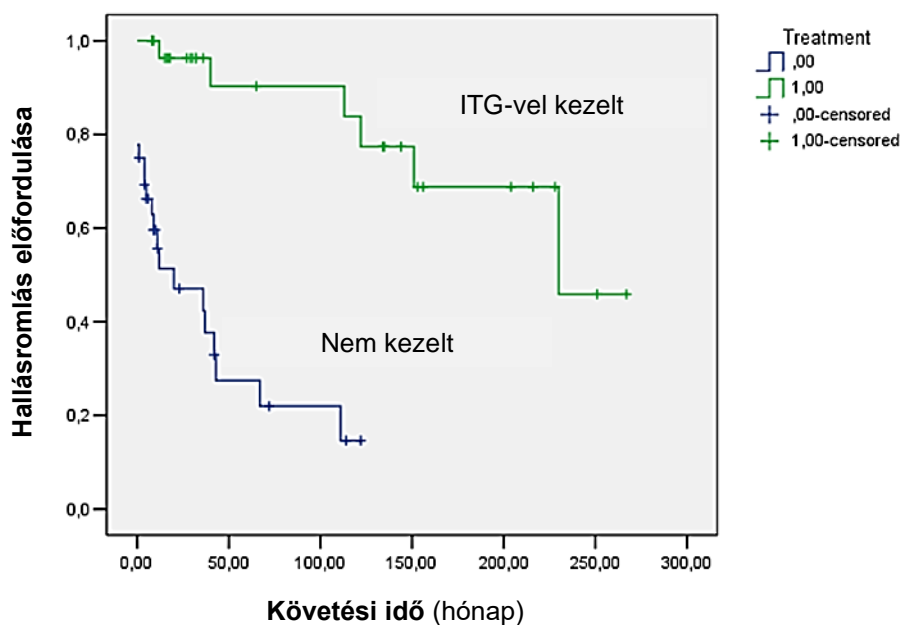
	<b>Életkor</b>	<b>Nem</b> (F: férfi, N: nő)	<b>Érintett oldal</b> (J: jobb, B: bal)	<b>Diagnózis és ITG kezelés között eltelt idő</b> (hónap)	<b>Kezelés előtti átlagos küszöb</b> (átlag dB $\pm$ SD)	<b>Kezelés utáni (3 hónap) átlagos küszöb</b> (átlag dB $\pm$ SD)	<b>Különbség</b> (átlag $\pm$ SD)	<b>Változásban érintett frekvencia</b> [dB]	<b>p érték</b> (Mann-Whitney U teszt)
<b>1.</b>	65	N	B	93	65 $\pm$ 7,5	69,3 $\pm$ 9,2	4,29 $\pm$ 4,89	500 [+10], 2000 [+10], 4000 [+10]	0,53
<b>2.</b>	66	N	B	60	81,7 $\pm$ 5,56	78,3 $\pm$ 5,56	3,33 $\pm$ 4,44	500 [-10], 2000 [-10]	0,52
<b>3.</b>	64	N	J	9	45 $\pm$ 5,7	52,8 $\pm$ 6,9	7,86 $\pm$ 3,9	250 [-10], 1000 [-10], 2000 [-10], 8000 [-15]	0,13
<b>4.</b>	59	N	B	14	50 $\pm$ 5	58,8 $\pm$ 6,9	8,75 $\pm$ 6,56	125 [+10], 250 [+10], 500 [+10], 4000 [+20], 8000 [+20]	0,08
<b>5.</b>	76	N	B	21	85,7 $\pm$ 6,12	80 $\pm$ 2,85	5,7 $\pm$ 6,12	125 [+10], 250 [+10], 500 [+10], 1000 [+10], 2000 [-10], 4000 [+10]	0,14
<b>6.</b>	76	N	J	48	65,7 $\pm$ 7,75	68,6 $\pm$ 4,89	2,86 $\pm$ 6,12	125 [-10], 250 [-10], 1000 [+10], 2000 [-10]	0,65
<b>7.</b>	64	F	J	28	62,86 $\pm$ 8,98	61,43 $\pm$ 7,75	1,43 $\pm$ 4,9	500 [+10], 1000 [-10], 2000 [+10]	0,85
<b>8.</b>	50	N	J	37	58,57 $\pm$ 7,35	61,43 $\pm$ 4,9	2,86 $\pm$ 4,08	500 [-10], 2000 [-10]	0,57
<b>9.</b>	38	N	B	10	52,86 $\pm$ 9,8	55,71 $\pm$ 16,7	2,86 $\pm$ 8,98	125 [+10], 250 [+10], 1000 [-10], 2000 [-20], 4000 [-10]	0,95

A potenciális cochleotoxikus hatás vizsgálata érdekében a kezelés előtti és utáni audiogramokat elemeztük. A szignifikáns hallásprofil-változást a következőképpen határoztuk meg: 10 dB < változás a mély frekvenciák területén (120, 250, 500 és 1000

Hz), és 15 dB < a magas frekvenciákon (2000, 4000 és 8000 Hz). Ahogy a 12. táblázatban látható, javulás több esetben volt regisztrálható, mint romlás. Abban az esetben, ha romlás alakult ki, általában nem volt elengedő ahhoz, hogy szignifikáns legyen. A kezelés előtti és utáni küszöbértékeket Mann-Whitney U teszt alapján összevetettük, és ahogy a 12. táblázatban látható, szignifikáns különbség egyetlen esetben sem adódott, arra utalva, hogy a kezelés hatására nem volt számottevő változás a hallásprofilban.

A hallásprofilra kifejtett hosszútávú hatást is vizsgáltuk, ennek érdekében Kaplan-Meier görbét vettünk fel (41. ábra). Ennek során a követési időt alatt rendelkezésre álló összes audiogramot elemeztük, és az ITG kezelésben részesültek eredményeit kontrollcsoporttal vetettük össze [123, 124].

#### Hallásromlás előfordulása az ITG-vel kezelt és nem kezelt betegcsoportban

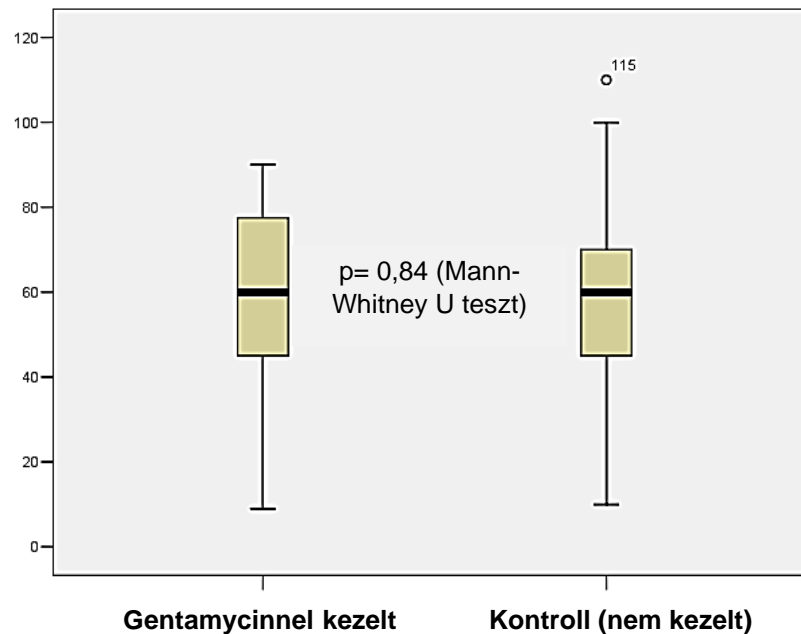


**41. ábra.** Kaplan-Meier görbe a hallásromlás előfordulásáról. A görbe felvételéhez az esemény gyakorisága (hallásromlás) az idő függvényében (követési idő) a következőképpen került meghatározásra: 0, ha az előző audiometriai vizsgálathoz képest szignifikáns változás nem volt látható 1, ha legalább 2 frekvencián szignifikáns változás jött létre. Zöld: gentamycinnel kezelt, kék: nem kezelt [123].

Ahogy a 41. ábrán látható, a hosszútávú követés alapján hallásromlás a nem kezelt csoportban gyakrabban fordult elő. A különbség statisztikailag szignifikáns, ezt alátámasztja a logisztikus regresszió eredménye [ $p = 0,001$ ; Odds ratio: 0,141 (95% CI: 0,064 – 0,313)].

A kezelt és gentamycinnel nem kezelt csoportok küszöbértékeit is összevetettük, ezeket boxploton ábráztuk (42. ábra) [123, 124].

### Gentamycinnel kezelt és nem kezelt (kontroll) betegek küszöbértékeinek összehasonlítása



**42. ábra.** Boxplot a kezelt és nem kezelt betegek audiometriai küszöbértékeiről [124].

Ahogy a 42. ábrán látható, a két csoport küszöbértékei között nincs egyértelmű különbség (kezelt csoport átlag: 58,76 dB  $\pm$  15,14 SD, nem kezelt csoport: 57,37 dB  $\pm$  14,51 SD), és a statisztikai elemzés eredménye is azt mutatja, hogy nincs különbség a két csoport értékei között ( $p = 0,94$ ). Az eredmények részletes összevetése érdekében a mély és magas frekvenciákon mért értékeket külön-külön összevetettük, ennek során sem a

mély ( $p = 0,49$ ), sem a magas frekvenciákon ( $p = 1$ ) mért küszöbértékek között nem volt szignifikáns különbség [124, 125].

### 5.5. Kalorikus teszt és video-fejimpulzusteszt eredményeinek összehasonlítása

A kalorikus teszt és a vHIT eredményeinek összehasonításához a GA, valamint GA% és a CP% közötti korrelációt vettük alapul. Az egyes vestibularis eltérésekben regisztrált eredményeket a 13. táblázat foglalja össze

**13. táblázat.** A GA, GA% és CP% paraméterek a különböző eltérésekben. A korrelációs teszt eredménye a GA% és a CP% közötti összefüggést mutatja. Tökéletes korreláció esetén az  $R^2$  és a Spearman rho 1 körüli értéket mutat, és a p érték  $0,05 >$ . \*: Normál érték: GA>0,8. \*\*: normál érték: GA>0,68. Mindig az érintett oldal GA értékét vettük figyelembe. A Kappa teszt a következők szerint értékelhető: 0 – 0,20: enyhe, 0,21-0,40: „fair”, 0,41-0,60: moderált, 0,61-0,80: „substantial”, 0,80-0,90: majdnem tökéletes, 0,90<: tökéletes egyezés.

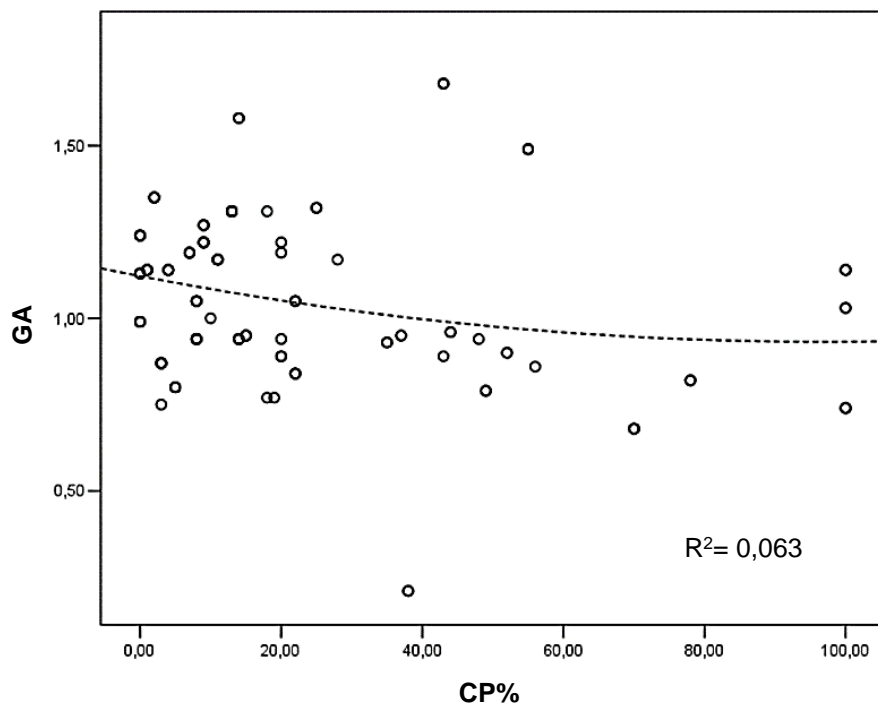
	Kóros CP% arány (normál/kóros); átlag $\pm$ SD	Kóros GA% arány (normál/kóros); átlag $\pm$ SD	Kóros GA arány* (normál/kóros); átlag $\pm$ SD	Kóros GA arány** (normál/kóros); átlag $\pm$ SD	Egyszerű lineáris korreláció	Spearman teszt	Kappa teszt
<b>MD</b>	3/23; 35,06 $\pm$ 22,2	9/17; 16,94 $\pm$ 8,45	25/1; 1,05 $\pm$ 0,19	26/0	$R^2 = 0,002$	rho= 0,066; p= 0,809	$\kappa = -0,311$ („less than chance”)
<b>BPPV</b>	66/2; 8,38 $\pm$ 5,9	25/43 16,07 $\pm$ 7,06	68/0 1,15 $\pm$ 0,2	68/0	$R^2 = 0,013$	rho= 0,089; p= 0,578	$\kappa = 0,197$ (“slight”)
<b>Neuronitis vestibularis</b>	1/26; 52,4 $\pm$ 22,56	5/22 24,64 $\pm$ 16,19	13/14 0,85 $\pm$ 0,2	27/0	$R^2 = 0,005$	rho= 0,301; p= 0,369	$\kappa = 0,412$ (“moderate”)

Ahogy a 13. táblázatban látható, MD-ben a CP% 88,5%-ban, míg a GA% paraméter 63,5%-ban igazolódott kórosnak, azonban a GA érték csupán egy esetben (ebben az esetben is 0,75 értéket regisztráltunk). A lineáris korreláció eredménye nem igazolt szignifikáns korrelációt a CP% és a GA% értékek között MD-ben, melyet szintén megerősít a Spearman korreláció eredménye. A Kappa teszt eredménye szintén nem igazolt összefüggést. BPPV esetén kóros CP% értéket nagyon ritkán regisztráltunk, csupán az esetek 3%-ában, és a GA értéke soha nem volt kóros, a GA% azonban 63,2%-

ban. BPPV esetén sem volt korreláció a GA% és CP% paraméterek között. Neuronitis vestibularis esetén mind a CP%, mind a GA% tekintetében magas kóros érték arány volt tapasztalható, és a GA is kóros volt 48%-ban. Emiatt a paraméterek közötti korreláció kissé erősebb, de nem túlzottan kifejezett, a Kappa teszt moderált összefüggést igazolt.

A GA érték ugyan nagyon kevés esetben volt kóros, azonban CP% és a GA közötti korrelációt is vizsgáltuk, ebben az esetben azonban a paraméterek jellegzetessége miatt (ha a végkészülék működéscsökkenése esetén a CP% emelkedik, akkor a GA értéknek csökkenő tendenciát kell mutatni) fordított arányosságot kerestünk.

### Fordított arányosság vizsgálata a GA és CP% paraméterek között



	Fordított arányosság	Spearman teszt
<b>MD</b>	$R^2 = 0,023$	rho = 0,259; p = 0,5
<b>BPPV</b>	$R^2 = 0,214$	rho = 0,004; p = 0,5
<b>Neuronitis vestibularis</b>	$R^2 = 0,002$	rho = 0,14; p = 0,7

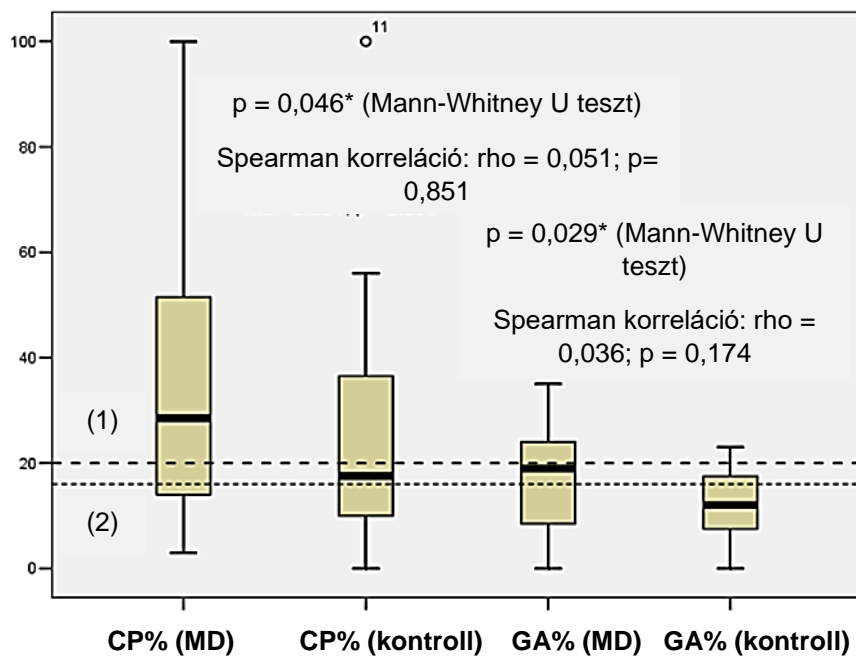
**43. ábra.** A CP% és GA paraméterek közötti korreláció vizsgálata.

Ahogy a 43. ábrán látható, a CP% és a GA paraméterek között szintén nem volt korreláció látható, hiszen nem volt a paraméterek között fordított arányosság.

Az egyes eltérésekben jellemző paraméterek megoszlása, valamint a szenzitivitás és specificitás értékek a továbbiakban kerülnek bemutatásra.

A vizsgált 26, MD-ben szenvedő és a kontrollcsoport eredményeit összehasonlítottuk és boxploton ábráztuk.

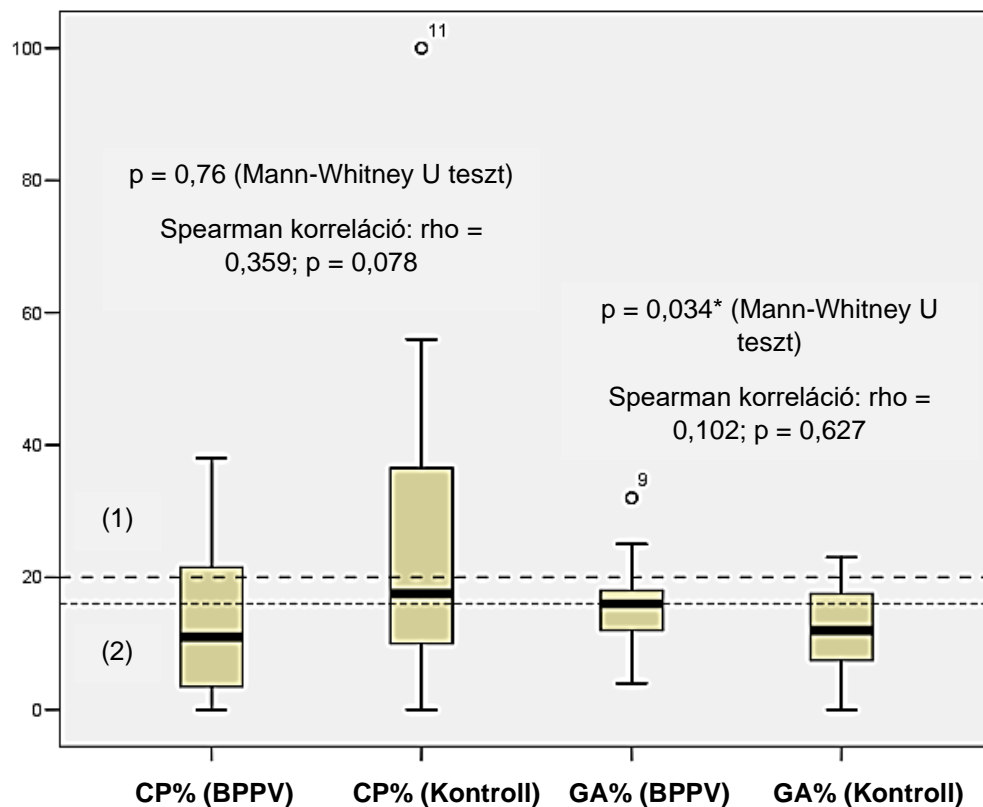
#### Kontrollcsoport és MD betegek értékeinek összehasonlítása



**44. ábra.** Boxplot a MD-ben és kontrollcsoportban mért értékekről. (1): CP% normál tartomány (20%), (2): GA% normál tartomány (16%).

Ahogy a 44. ábrán látható, mind a CP% ( $p = 0,046$ ), mind a GA% ( $p = 0,029$ ) esetében szignifikáns különbség igazolódott a MD és kontrollcsoport paramétereit között, alátámasztva, hogy MD-ben eltérések regisztrálhatók. Ebben a betegcsoportban normál CP% érték nem fordult elő, és a legtöbb érték (69%) súlyos kategóriába esett, és csak 3 beteg értéke esett a normáltartományba. Fontos eredmény, hogy a GA átlagértéke:  $1,05 \pm 0,19$  SD volt a betegcsoportban, és kóros GA értéket csupán egy esetben regisztráltunk, viszont a GA% 65%-ban kóros tartományba esett.

### Kontrollcsoport és BPPV-ben szenvedő betegek értékeinek összehasonlítása



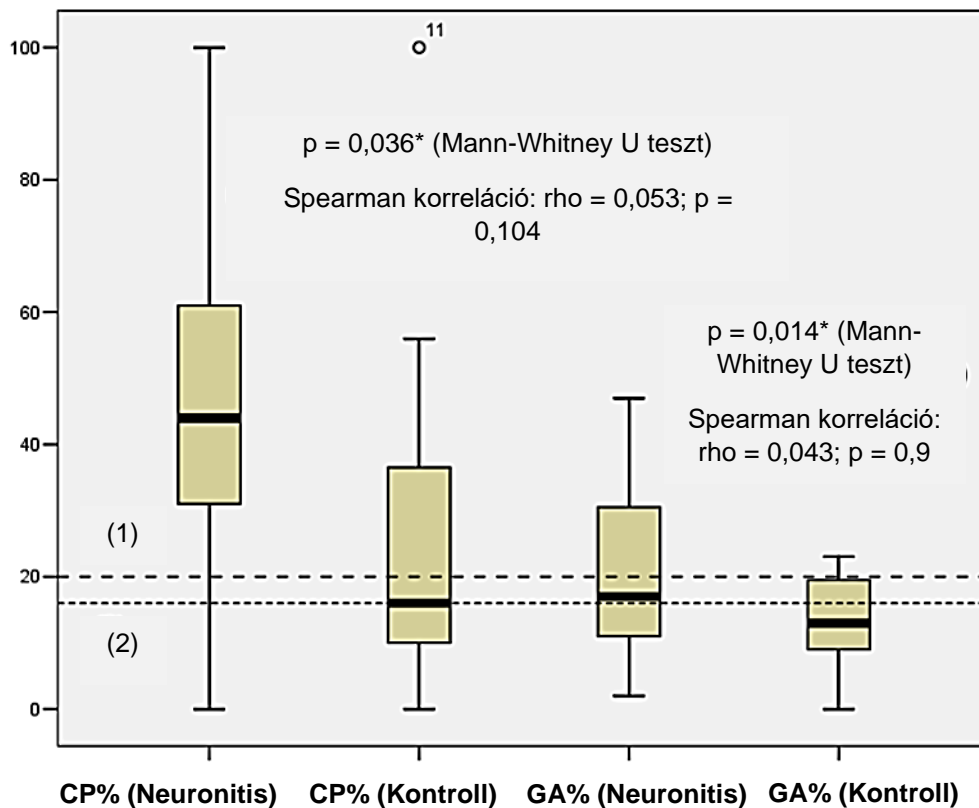
**45. ábra.** Boxplot a BPPV-ben és kontrollcsoportban mért értékekről. (1): CP% normál tartomány (20%), (2): GA% normál tartomány (16%).

Ahogy a 45. ábrán látható, CP% esetén nem ( $p = 0,76$ ), a GA% esetén viszont szignifikáns különbség ( $p = 0,034$ ) igazolódott a BPPV és kontrollcsoport paramétereit



között. A kalorikus ingerlés hátsó ívjárat BPPV esetén nem informatív, ezt korábban is igazolták. A GA% viszont 63%-ban kóros volt, a GA érték viszont soha nem volt patológiás. A BPPV diagnózisában legérzékenyebbnek tartott eljárás a Dix-Hallpike manőver, amely azonban csak 7%-ban volt pozitív a vizsgált betegcsoporton. Ennek az a magyarázata, hogy a betegeket később, tervezett időpontban vizsgáltuk, sok esetben már panaszmentes állapotban. Ekkor a Dix-Hallpike manőver már sokszor negatív. Ezekben az esetekben sokat segíthet egy olyan objektív teszt, amely „retrospektíve” képes alátámasztani a diagnózist.

### Kontrollcsoport és a neuronitis vestibularisban szenvedő betegek értékeinek összehasonlítása



**46. ábra.** Boxplot a neuronitis vestibularisban és a kontrollcsoportban mért értékekről. (1): CP% normál tartomány (20%), (2): GA% normál tartomány (16%).

Ahogy a 46. ábrán látható, mind CP%, mind GA% tekintetében szignifikáns különbség volt látható a kontrollcsoport és a neuronitis vestibularisban szenvedők értékei között. Lényeges, hogy ebben a betegcsoportban a CP% az esetek 96%-ban, a GA% 80%-ban, míg a GA érték is 52%-ban kóros volt. Az értékek alapján a két teszt szűrőértéke nagyjából azonosnak mondható.

**14. táblázat.** Az egyes tesztek szenzitivitás és specificitás értékei a különböző eltérésekben. A DOR is meghatározásra került.

	<b>Szenzitivitás (%)</b>	<b>Specificitás (%)</b>	<b>DOR</b>
<b>MD</b>			
CP%	68	48	2,02
GA%	54	56	4,05
<b>BPPV</b>			
CP%	5	58	0,86
GA%	61	76	5
<b>Neuronitis vestibularis</b>			
CP%	90	46	8,56
GA%	76	90	2,07

Ahogy a 14. táblázatban látható, a legtöbb esetben a kalorikus teszt szenzitívebb (tehát az aktuális pozitív eseteket szűri ki jobban), míg a vHIT specifikusabb (aktuális negatív esetekre érzékenyebb). A DOR akkor utal jó szűrőértékre, ha  $1 <$  értéket ad, ez a legtöbb esetben teljesült, kivéve a CP% esetén BPPV-ben, annak alacsonyabb szenzitivitása miatt.

## 6. Megbeszélés

Ahogy a MD tüneteiben, klinikai megjelenésében, és feltehetően etiológiájában is meglehetősen komplex, úgy a kezelés és a diagnosztika is hasonlóképpen jellemezhető és ennek megfelelő megközelítést igényel. Számos elemzésünk célja ennek a megközelítésnek a kidolgozása, alapozva a hosszútávon megszerzett klinikai tapasztalatokra.

A szédülésnaplók elemzése abban nyújt segítséget a Ménière-beteget gondozó orvos számára, hogy a betegek szubjektív panaszait részletesen elemezhesse. Ennek során információt kaphat arról, hogy a betegek által rohamként definiált epizódok megfelelnek-e a kritériumoknak, valamint képet kaphat a rohamok gyakoriságáról és súlyosságáról is. Mivel a tünetek közül a szédülés és a fülzúgás tűnik a legmeghatározóbbnak, eldönthetjük, hogy mely panaszok tüneti kezelése veti fel a legfontosabb kérdést. Kutatásunkban ugyanakkor fény derült arra is, hogy a társuló egyéb tünetek, azaz a fejfájás és a vegetatív tünetek is befolyásolják a rohamok megélését. Ezen tünetek megjelenése szignifikánsan negatívan befolyásolja a rohamok erősségét. A tünetek nyomkövetése, a megfelelő gyógyszeres kezelés beállítása és végsősoron a diagnózis megerősítése céljából is fontos a szédülésnapló vezetése, hiszen a rohamok időtartama és jellegzetességei megerősítik a definitív betegség diagnózisát. Ugyanennyire fontos azonban a naplók „egyéb megjegyzés” része, amely segítheti a kezelőorvost abban, hogy felismerje a krónikusan fennálló szomatikus betegség lelki hatásait. A MD és a pszichés hatások közötti összefüggés tisztázása érdekében több szerző is felvetette a pszichoszomatikus, illetve a szomatopszichés háttér lehetőségét. Az előbbi esetén a betegség egyik feltételezett oki háttérében pszichoszociális stresszorok is állhatnak, erre utalhat például korábbi kutatások eredménye, melyekben emelkedett stresszhormon szinteket detektáltak Ménière-betegekben. A szomatopszichés elmélet értelmében pedig azt feltételezzük, hogy a betegség tüneteinek és a romló életminőség miatt alakul ki pszichés distressz, amely nagyobb valószínűséggel magyarázhatja az összefüggéseket, mint a pszichoszomatikus elmélet [125]. A pszichés tényezők potenciális hatását korábban számos szerző vizsgálta. Van Cruysen és *mtsai* megfogalmazták a „circulus vitiosus” lehetőségét, amely szerint a betegségre jellemző tünetek befolyásolják az emocionális

állapotot, amely viszont visszahat a tünetek megjelenésére, leginkább azok megélésére [126]. Későbbi kutatásukban arra mutattak rá, hogy az általuk vizsgált MD-ben szenvedő betegek 63%-a esetén megfigyelhető valamilyen pszichopatológia, elsősorban szorongás vagy depresszió. Arra is felhívták a figyelmet, hogy a betegségben eltöltött idő is jelentős befolyásoló tényező. Eredményeik alapján, akik hosszabb ideje voltak érintettek a betegségben, azoknál szignifikánsan gyakoribb volt a mindennapi stressz, rosszabb fizikai és szociális teljesítőképesség [127]. Néhány szerző a Ménière-betegek személyiségvonásait is vizsgálta. Sawada és *mtsai* megfigyelései alapján a MD-ben szenvedők személyisége nem patológiás, normál személyiségvonásokat tapasztaltak [128]. Ellenben Groen szerint a betegeknek nagyon speciális személyiségjegyei figyelhetők meg, magas intelligenciával, nagy szorgalommal és kötelességtudattal [129]. Savastano és *mtsai* a Ménière-betegeket obszesszív-kompulzív, perfekcionista, eselegetesen neurotikus személyekként írta le [130]. De Valck és *mtsai* megfigyelései szerint az ún. D-típusú („Distressz”) személyiség sokkal gyakoribb MD-ben szenvedőknél, mint más belsőfül-eredetű szédüléssel kórképeknél [131]. Kinney és *mtsai* szerint a DHI score alapján az emocionális tényezők sokkal meghatározóbbak, mint a funkcionális és tüneti komponensek [132]. Néhány szerző az egyes tünetek életminőséget befolyásoló hatását is nyomonkövette. Söderman és *mtsai* [133], illetve Cohen és *mtsai* [134] megfigyelései szerint a szédülés, míg Hagnebo és *mtsai* [135] eredményei alapján a fülzúgás van legmeghatározóbb befolyással a mindennapi életvitelre. Az utóbbi kutatásban arra is rávilágítanak, hogy milyen mindennapi helyzetekben érezhetnek a MD betegek gátat, ilyen lehet például a nyaralás, repülés, sportolás, egyesek szerint az egyedül otthontartózkodás is.

Az életminőségi hatások elemzésénél fontosnak tartjuk a betegek saját elmondásának figyelembevételét, annál is inkább, mert ahogy például a fájdalom megélése, úgy a MD-re jellemző tünetek befolyásoló hatása is nagyon eltérő betegenként, amit fontos figyelembe venni a gyógyszeres kezelés beállításánál. Az individualitás, amelyet hangsúlyozunk a gyógyszeres kezelés kapcsán, ugyanis nemcsak élettani, hanem mentális háttérre is visszavezethető. Az alábbiakban bemutatásra kerül néhány konkrét leírás, amelyet Ménière-betegek osztottak meg saját tapasztalataikról a Ménière betegség Facebook csoportban.

*„Tegnap és ma is úgy keltem, hogy forgott velem a világ. Engedélyeztem a gyerekeknek, hogy nézzék a tévét, addig sem akarnak reggelizni és nyugi van, mert nem tudom ellátni őket.”*

*„Ma is riasztottam az anyukámat, mert reggel nem tudtam elindulni az óvodába és bölcsődébe.”*

*„Megszédültem és döntöttem mindent, ráestem az egyik padra...”*

*„Gondoltam megosztom veletek milyen a munkáltató szemszögéből ez a betegség. 2 héttel ezelőtt villámcsapásként tört rám a roham a munkahelyemen... Majd ezután 4 nap múlva megint egy roham, és tegnap megint. Erre mi volt a reakció? Írjam alá a felmondásom...”*

A betegek elmondása alapján jól látható, hogy tünetes időszakban jelentős életminőségbeli romlás áll fenn, a panaszok olyan mindennapi tevékenységekben korlátozzák a betegségben szenvedőket, mint a gyermekek ellátása, vagy egy rövid út az óvodáig. Az utolsó beteg története alapján látható, hogy a rohamok sok esetben előzetes tünet nélkül, váratlanul alakulnak ki. Ebből következik, hogy a váratlanul jelentkező forgó jellegű szédülés adott esetben életveszélyes szituációt eredményezhet, ezért bizonyos munkaköröket nem, vagy csak korlátozottan tölthetnek be a betegek. Jól látható, hogy sajnálatos módon a munkáltatók sem feltétlenül toleránsak egy ilyen krónikus betegségben szenvedő beteggel szemben. Sajnálatos módon sok beteg esetében tapasztalható a preszuicidális szindróma, nem ritkán hangzanak el a „jobb lenne meghalni” jellegű mondatok, ezért sok esetben pszichiátriai kezelés is szükségessé válik.

A MD kezelésével kapcsolatban számos ajánlás áll rendelkezésre, konszenzusról azonban nem beszélhetünk a terápiát illetően sem. A betahistin Európában elsővonalbeli szernek tekinthető, és saját elemzéseink alapján hatékonynak bizonyul a betegség konzervatív kezelésében. Egyénileg beállított gyógyszeradagolási séma mellett a betegek 70%-a rohammentessé tehető, leghatékonyabbnak viszont az I. stádiumú betegek körében tekinthető. II. és III. stádium esetén kissé csökkent a hatékonysága, ezért ezekben az esetekben fontos a kombinált kezelés alkalmazása. Az egyéni gyógyszeradagolási séma

fontosságát egy közelmúltban publikált, klinikailag releváns kutatás eredménye magyarázhatja. Tighilet és *mtsai* vestibularis neurectomizált macskákat kezeltek nagy (2 mg/ttkg/nap) és kis dózisú betahistinnel, és a nucl. tuberomamillaris hisztaminerg aktivitását vizsgálták. Eredményeik szerint a neuronaktivitás szignifikánsan csökkent a magasabb gyógyszerdózisok esetén, azonban csökkentett dózis mellett nem, még MAO-B (Monoamino-Oxidáz) gátló selegilin mellett sem szignifikánsan. A tény klinikai jelentősége, hogy a betahistin metabolizmusában szerepet játszó MAO-B enzim aktivitása egyénileg jelentősen variábilis. Ezzel magyarázható, hogy egyes betegek esetében alacsonyabb betahistin dózissal tünetmentesség érhető el, míg másoknál a maximális dózis mellett is visszatérnek a rohamok. Természetesen a mindennapi klinikai gyakorlatban nincs lehetőség az enzimmetabolizmus egyéni meghatározására minden beteg esetében, ezért is fontos a hosszútávú követés és a legmegfelelőbb gyógyszeradagolás egyéni beállítása [136]. Eredményeink limitációja, hogy placebót nem alkalmaztunk a vizsgálatban. Kontrollcsoportként azon betegeket vontuk be, akik valamilyen kontraindikáció (például gyógyszerallergia, kedvezőtlen mellékhatások, a kezelés elutasítása vagy terhesség) miatt nem tudták szedni a betahistint. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a placebo-kontrollált vizsgálatok a betahistinnel, illetve általában a MD konzervatív kezelésével kapcsolatban korlátozottan értékelhetők, többek között a rövid utánkövetési idő és a betegek random csoportba osztása, a nem egyénileg beállított gyógyszerdózisok miatt. A placebóval kapcsolatban a közelmúltban publikáltak egy tanulmányt, amely szerint a szédülésszerű rohamok megjelenése nem különbözött szignifikánsan a három vizsgált csoport között, melyek közül egyiket kis dózisú (2x24 mg/nap), a másikat nagy dózisú (3x48 mg/nap) betahistinnel kezelték, a harmadik csoport pedig placebót kapott. Az eredmény korlátozott értékelhetőségének háttéré többek között, hogy a gyógyszerdózisokat nem egyénileg, hanem a random csoportoknak megfelelően állították be. Természetesen a mindennapi gyakorlatban nem lehet egyénileg meghatározni az enzimmetabolizmus jellegzetességeit, ezért fontos a szédülésnaplók követése, amely alapján egyénileg lehet módosítani a gyógyszerelést, sőt segítségükkel a betegedukáció is lehetséges. Emellett maximum 144 mg betahistin/nap dózist alkalmaztak és a követési idő összesen 9 hónap volt. Saját kutatásunk ugyan retrospektív volt, ez azonban lehetővé tette a hosszútávú követést, amely átlagosan  $56,8 \pm 31,5$

hónapnak adódott. A leghosszabban követett beteg esetén ez 143 hónap volt (kb. 12 év) [137].

Strupp és *mtsai* korábbi kutatási eredményei alapján a betahistin dózisfüggő hatása igazolódott a rohamok csökkentésében, saját kutatásunk szerint azonban nincs egyértelmű statisztikai összefüggés a gyógyszerdózis és a rohamráta alakulása között [138]. Mira és *mtsai* eredményei alapján a betahistinnek hatása van a rohamok gyakoriságára, időtartamára és intenzitására egyaránt. Saját eredményeink alapján kifejezettebb hatása van a gyakoriságra és időtartamra, kevésbé befolyásolja azonban a rohamok intenzitását [139]. Saját tapasztalataink alapján 74 mg (3x24 mg) kezdődózis megfelelő, a későbbiekben pedig a szédülésnapló segítségével elvégezhető a szükséges dózismódosítások. A betegség előrehaladottabb stádiumaiban (II. és III.) 2400 mg piracetam/nap, mint adjuváns terápia alkalmazása javasolt. A terápia biztonságos, számottevő mellékhatás nem jelentkezik.

Az ITS kezelés elemzéseink alapján biztató eredményekkel alkalmazható a progresszív halláscsökkenés megfékezésében, a legtöbb esetben (70,4%) ugyan stagnálás volt jellemző a vizsgált betegcsoporton, ugyanakkor 13,5%-ban hallásjavulást tapasztaltunk. A kezelés ugyanakkor biztonságos, a szisztémás mellékhatások hiánya mellett a lokális mellékhatások is elhanyagolhatóak voltak. Az ITS hatékonyságát korábban több szerző is felvetette. Garduno-Anaya és *mtsai* eredményei alapján szubjektív javulás alakult ki a betegek hallásában, az audiometriai és beszédtesztes eredmények azonban nem mutattak szignifikáns különbséget [140]. Később Herraiz és *mtsai* kimutatták, hogy az intratympanális methylprednisolon potens és megbízható eszköz a halláscsökkenés kezelésében, az esetek majdnem 50%-ában 10 dB javulás volt regisztrálható [141]. A lokális alkalmazás egyik előnye a szisztémás mellékhatások hiánya, ugyanakkor az iv. alkalmazás ellen szól az is, hogy SSNHL (Sudden Sensorineural Hearing Loss) esetén nem találtak lényeges eltérést a vér alakos elemeiben az elektrolitszintekben [142]. Fontos eredmény ugyanakkor, hogy a szédüléssel rohamok kezelése szempontjából számottevő előnyös hatást nem tapasztaltunk, összehasonlítva a per os betahistin kezelés eredményével. Az ITS szédüléssel rohamokra kifejtett hatását korábban számos tanulmány vizsgálta. Például Leng és *mtsai* eredményei szerint a két

éves követés végén a betegek 73,9%-a számolt be teljes rohammentességről [143]. *McRackan és mtsai* szintén azt tapasztalták, hogy viszonylag nagy arányban, az esetek 81,1%-ában alakult ki teljes rohammentesség [144]. Ugyanakkor az eddig említett tanulmányok mind retrospektív kutatások voltak. Egy prospektív tanulmány kimutatta, hogy teljes rohammentesség az esetek csupán 15,1%-ában alakult ki, míg részleges rohamkontroll is csak 32,1%-ban [145]. Egy másik tanulmányban az ITS és a nagy dózisu (144 mg/nap) betahistin hatékonyságát vetették össze, azzal az eredménnyel, hogy betahistin kezelés esetén komplett kontroll 44%-ban alakult ki, míg kombinálva az ITS kezeléssel 73,3%-ban. Ezek az eredmények szintén az ITS kezelés kérdéses hatása mellett szólnak [146]. Egy összefoglaló közleményben arra az eredményre jutottak, hogy az ITS kezelés szédülésszerű rohamokra kifejtett hatása kérdéses, további kutatás szükséges [147], egy másik összefoglaló közlemény szerint hat kutatásból csupán egy esetén találtak javulást az ITS kezelés hatására a szédülésszerű rohamokban [148].

Az ITG kezeléssel kapcsolatban igazoltuk, hogy hatékony a rohamok megszüntetésében. Saját betegcsoportunkon a rohamok minden kezelt esetén megszűntek, csak néhány beteg esetén jelentkezett roham, ezek azonban sem időtartamukban, sem egyéb jellegzetességeikben nem voltak tipikus rohamnak tekinthetők. *Postema és mtsai* eredményei alapján a vertigo score a kezelt csoportban szignifikánsan csökkent [149]. *Perez és mtsai* szerint a rohamok a betegek 83%-a esetén megszűntek, de 20,5%-ban a panaszok visszatértek [95]. *Beck és mtsai* eredményei alapján a tünetmentessé tételhez nem szükséges a teljes vesztibuláris abláció, ez a cochlearis funkciók megőrzése miatt is lényeges szempont [150]. Kutatásunk fő célja a potenciális szelektív vesztibulotoxicitás vizsgálata volt, amelyet sikerült igazolunk. Az ITG kezelésnek nem volt számottevő hatása a hallásprofilra, sem közvetlenül a kezelést követően, sem hosszútávon. Természetesen a kezelés mellékhatása az alkalmazott dózistól is függ. *Casani és mtsai* két csoportot hasonlítottak össze, az egyiket nagy (2 ml 27,6 mg/ml koncentrációból, 6 alkalommal), a másikat kis (csak egy injekció) dózisu ITG-vel kezelték, és a kis dózis esetén nemcsak a halláseredmények, de a rohamok alakulása is jobbnak bizonyult [151]. Egy korábbi tanulmány eredményei alapján 43 beteg esetén teljes rohammentesség volt elérhető, a hallásprofil pedig szinte változatlan maradt [101]. Korábbi, nagy dózisu alkalmazó kutatások eredményei alapján a kezelés



utáni hallásromlás aránya magasabb volt, például 33,4% [152] 45% [99] és 57% [153]. Később, kisebb dózisok mellett az arány lényegesen alacsonyabb volt, például 17% [154] és 12% [155]. Ezért is megfelelő a saját protokollunk, amely kis dózisú (8 mg) kezelést jelent (kezelések átlagos száma:  $3,3 \pm 0,56$  SD; 2-4 kezelés).

Betegcsoportunk elemzésekor 60%-ban tapasztaltuk a diabetes és/vagy hipertonia megjelenését. Elsősorban a diabetesnek, valamint a hypertoniának a MD tüneteire, valamint a kezelésekre kifejtett hatását vizsgáltuk. A betegségre jellemző rohamok esetében a hipertonia befolyásoló hatását támasztja alá az epizódok megjelenésében megfigyelhető növekedési tendencia, fülzúgás esetében pedig annak terápia rezisztens volta. Hallásromlás tekintetében a diabetes negatív hatását támasztja alá a nagyobb fokú hallásromlás magasabb aránya, illetve a hallásprofil változásában létrejövő magasabb arányú romló tendencia; hipertonia esetében pedig az ITS kezelés ellenére létrejött magasabb arányú hallásromlás. A betahistinkezelés tekintetében egyértelműen látható volt a napi dózis emelésének igénye, főleg hipertonia és diabetes egyidejű jelenléte esetén, de hipertonia nélküli diabetes esetében is. Hypertoniás betegek esetén a tünetek csökkentése érdekében gyakrabban volt szükség a keringésjavító infúziós kezelések alkalmazására. A komorbiditások lehetséges hatása számos korábbi közleményben említésre került. Egy átfogó kutatásban a cochleovestibularis működészavar és a hipertonia, valamint a diabetes kapcsolatát igyekeztek feltárni, ezért 385 beteget vizsgáltak. Eredményeik alapján hipertonia esetében hypacusis a betegek 98,8%-ában, tinnitus 32%-ukban, míg szédülés 29,8%-ukban jelent meg, diabetes esetében pedig ez a következőképpen alakult: 100%, 78,2%, 28,2%. Mindkét társbetegség együttes jelenléte esetén vertigo tekintetében az arányok még magasabbak voltak (98,1%, 62,6%, 36,4%) [117]. Egy másik kutatás eredményei alapján diabeteses betegek esetén gyakoribbak a szédüléssel járó epizódok, noha ez a metabolikus eltérés nem hozható összefüggésbe a rohamok időtartamával és a tünetek súlyosságával. Hasonló kapcsolatot tártak fel a hipertonia esetében is, azonban az összefüggés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak [34]. Warninghoff és *mtsai* ezen társbetegségek különböző perifériás eredetű szédülésekben megfigyelhető prevalenciáját vizsgálták: diabetes kisebb mértékben, hipertonia viszont egyértelműen gyakrabban társult MD-hez, mint más vestibularis rendszer-eredetű egyensúlyzavarokhoz (BPPV, PPV, VM) [118]. Egyes

szerzők a két társbetegség által kifejtett hatások kórélettani hátterét is igyekeztek meghatározni: hipertonia esetében primer laesio alakul a stria vascularisban [156], a vér viszkozitása emelkedik, ami rontja a cochleovestibularis vérellátást, hypoxiát és ioneltéréseket okozva [157]. Diabetes esetében a VEMP első hullámának latenciájában és amplitúdójában regisztráltak eltéréseket [158].

A vHIT és kalorikus teszt eredmények összehasonlításánál igazoltuk, hogy a két eljárás eredményei között csekély az összefüggés, illetve, hogy a GA érték mellett a GA% figyelembevétele is lényeges. Utóbbinál azt tapasztaltuk, hogy BPPV esetén 63%-ban patológiás tartományba esik, ami megadhatja a lehetőséget a betegség retrospektív módon történő diagnosztizálásához. Ha a patológiás GA érték tekintetében a gyártó ajánlását vettük figyelembe ( $0,8 <$ ), akkor az egész vizsgált populáció csupán 12,4%-án adódott kórosnak, ha viszont korábban publikált tanulmányok GA normáltartományát vettük alapul ( $0,68 <$ ) az arány még alacsonyabbnak bizonyult (0%) [60]. Egy korábbi tanulmány eredményei alapján az esetek 40,3%-ában mindkét teszt eredménye kóros volt, míg 19,3%-ban mindkét teszt normál eredményt mutatott. A többi esetben a két teszt eredménye között diszkrepancia volt: 14,9%-ban a kalorikus teszt eredménye volt patológiás, míg a többi esetben fordítva [160]. Eza-Nunez és *mtsai* azt tapasztalták, hogy 47,5%-ban volt korreláció a két vizsgálat eredményei között [66]. Bell és *mtsai* eredményei szerint a vizsgált 51 betegből 14 esetén volt kóros CP% érték regisztrálható, ugyanakkor közülük csak 4 betegen volt a vHIT eredménye is kóros. Ugyanakkor ebben a tanulmányban csak a GA értéket vették figyelembe, a GA%-t nem, ami a tanulmány limitációjának tekinthető [64]. Egy nagy esetszámú tanulmány eredményei alapján 172 betegnél regisztráltak szignifikáns mértékű ívjáratparézist, ugyanakkor csak 41% esetén adott kóros eredményt a vHIT [160]. Cordero-Yanza és *mtsai* kimutatták, hogy a CP% 67%-ban, a GA% pedig 66%-ban volt kóros, ugyanakkor a két teszt közötti korreláció csekély volt, és csak Ménière-betegeket vizsgáltak [59]. Korábban egyes szerzők azt tapasztalták, hogy 40% vagy nagyobb mértékű ívjáratparézis szükséges, hogy patológiás értéket mérjünk vHIT vizsgálattal, mi azonban ezt az összefüggést nem tudtuk megerősíteni [161]. BPPV esetén jól ismert az irodalomból, hogy nem okoz eltérést a kalorikus teszt eredményeiben [162-164], ugyanakkor a GA% potenciális szerepét korábban nem vizsgálták. Limviriyakul és *mtsai* közelmúltban publikált eredményei

szerint MD-ben kóros ívjáratparézis eredmény 76,5%-ban volt megfigyelhető, míg a GA% 47,1%-ban volt kóros. A szerzők ajánlása szerint a kalorikus ingerlés eredménye a betegség minden stádiumában képes meghatározni a kóros vestibularis működést, ugyanakkor a vHIT vizsgálat specifikusabb a horizontális félkörös ívjáratok funkcióira. Végző konklúzióként megfogalmazták, hogy a vHIT egyfajta szűrőeszközként használható, és ha eredménye kóros, abban az esetben szükséges a kalorikus teszt elvégzése [165]. Saját eredményeink alapján is elmondható, hogy a vHIT specificitása magasabb, így alkalmas lehetne a negatív betegek kiszűrésére, azonban sem a szenzitivitás, sem a specificitás értékek nem teszik lehetővé, hogy bármelyik tesztet önmagában alkalmazzuk, mindig kombinált alkalmazásukra van szükség a diagnózis érdekében. Eredményeink hasonlóak, ugyanakkor nemcsak MD, hanem a többi vizsgált vestibularis laesio esetén is. Mahringer és *mtsai* korábban hasonló eredményekre jutottak, a vHIT szenzitivitását 41, míg specificitását 92%-nak határozták meg [160].

## 7. Következtetések

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a MD a perifériás eredetű szédüléssel járó kórképek közül a második leggyakoribb, és igen kifejezett tünetekkel jár, ezért a megfelelő diagnosztika és terápia az életminőség kontrollálása miatt fontos kérdéseket vet fel.

1. A szédülésnapló-bejegyzések alapján a betegek a legkínzóbb tünetnek a forgó jellegű szédüléssel járó epizódokat tartják, amelyek időtartamuk miatt is megfeleltek a definitív MD kritériumainak, ezért a konzervatív tüneti kezelésben a gyakorló fül-orr-gégészeknek, otoneurológusoknak erre különös hangsúlyt kell fordítaniuk. Ezt követi a sorban a fülzúgás, ezért ezen panasz összefüggéseit is tárgyalni szükséges. A társuló tünetek, mint fejfájás és vegetatív tünetek szintén fontosak, mert befolyásolják a betegek rohamokkal kapcsolatos megélését. Ezért a szédüléscsökkentő szerek mellett a fejfájáscsillapítóknak és hányinger-csökkentő szereknek is fontos szerepe van.
2. Gyakori belgyógyászati társbetegségek közül a hipertónia tűnt kifejezettebbnek a vizsgált populációban, a panaszokkal való összefüggésének vizsgálata kapcsán. Ezt támasztja alá a rohamok megjelenésében megfigyelhető tendencia, és a szignifikánsan gyakrabban megjelenő fülzúgás, a tinnitus kezelésének nehezebb volta magasvérnyomás esetében. A betahistin kezelés tekintetében egyértelműen látható volt a napi dózis emelésének igénye, főleg hipertónia és diabetes egyidejű jelenléte esetén, de hipertónia nélküli diabetes esetében is. Hypertóniás betegeknél a rohamok csökkentésének érdekében gyakrabban volt szükség a keringésjavító infúziós kezelések alkalmazására. Negatív hatásait támasztja alá továbbá az ITS kezelés ellenére létrejövő magasabb arányú hallásromlás. Következésképpen a megfelelő belgyógyászati utánpótlás, antihipertenzív kezelés elősegítheti a tüneti kezelés hatékonyságát, a panaszmentesség elérését.

3. A terápiás algoritmus alapján a tünetorientált-kezelés elsővonalbeli szere a betahistin, amely a saját klinikai tapasztalataink alapján is hatékonynak bizonyul. Ezt támasztja alá a nem kezelt betegcsoportban megjelenő szignifikánsan magasabb roham-arány, illetve az invazív, destruktív kezelések (kémiai labyrinthectomia gentamycinnel) alkalmazásának csekély aránya (összesen csupán 8 eset). Megfelelő napi dózisban alkalmazott betahistin alkalmazásával betegeink 70%-a tünetmentessé tehető. A vizsgált populációban a tünetmentessé tételhez szükség átlagos dózis 87,5 mg/nap, ebből azonban vizsgálataink alapján nem lehet általános következtetéseket megfogalmazni. A dózist minden egyes beteg esetében individuálisan, folyamatos követéssel, szükséges adagmódosításokat elrendelve kell beállítani.
4. A betahistinnel kombinációban alkalmazott keringésjavító szerek egyértelműen hatékonyabbnak bizonyultak a rohamgyakoriság csökkentésében, mint a betahistin monoterápia. Összehasonlítva a keringésjavító infúziós kezelésben részesülőket a nem kezelt betegekkel, arra a következtetésre jutottunk, hogy az infúzióval kezelt esetekben jobb tüneti javulás volt elérhető a rohamok tekintetében. További kérdést vet fel, hogy a tablettá formájában alkalmazható nootropikumokhoz képest az iv. szereknek mennyire tér el a hatékonysága.
5. A hallásprofil hosszútávú követése alapján a leggyakrabban stagnálás volt elérhető, a további progresszió megállítása sikeres volt. Volt azonban egy szűkebb betegcsoport, akiknél a hallásküszöbben javulást sikerült elérni, ezen betegek mindegyike ITS kezelésben részesült. Megfigyeléseink alapján tehát a hallásromlás progressziójának megakadályozásában a szteroid készítmények hatékonynak bizonyultak. Közülük a fül-orr-gégészeti gyakorlatban az intratympanális dexamethason terjedt el leginkább.
6. Az ITS kezeléssel kapcsolatban cáfoltuk annak a szédülésszerű rohamokra kifejtett előnyös hatását. Összehasonlítva a kontrollesoport rohamrátájával nem volt lényeges különbség a két csoport eredményei között, így kimondható, hogy az ITS elsősorban a halláscsökkenés kezelésében alkalmazható sikerrel.

7. Az ITG kezelésre ugyan nem gyakran van szükség, azonban megfelelő indikáció esetén egyértelműen hatékonyak bizonyult. Vizsgáltuk a szelektív vesztibulotoxicitás kérdését, és arra az eredményre jutottunk, hogy a kezelés szignifikánsan nem befolyásolja a hallásprofil alakulását, így a hallásállapotra gyakorolt mellékhatásai elhanyagolhatók.
8. A vHIT és kalorikus teszt eredményei között csekély korrelációt tapasztaltunk, így a két metodika együttes alkalmazására van szükség. A GA érték mellett a GA%-t is szükséges figyelembe venni, melynek normál tartományát is meghatároztuk. Az utóbbi paraméter BPPV-ben is ígéretes lehet, hiszen a gyakori patológiás GA% biztosíthatja a BPPV retrospektív diagnózisának lehetőségét.

## 8. Összefoglalás

A MD gyakori a szédüléssel járó kórképek között, és jelenlegi tudásunk szerint gyógyítani nem lehet. A kifejezett, életvitelt jelentősen befolyásoló panaszok miatt a tüneti kezelés kiemelt kérdés. Tünetileg, a szédüléssel járó rohamok kezelésében báziseszköz a betahistin, melyet azonban minden beteg esetén egyénileg beállított dózisban kell alkalmazni. Emellett bizonyos esetekben jó hatás érhető el nootropikumok adásával. Ezekben az esetekben a betahistin kezelés nootropikummal kiegészítve szignifikánsan jobb eredményt hozott a szédüléssel járó rohamok visszaszorításában, és a keringéscsökkentő infúziós kezelések hatékonyságát is igazoltuk. Az ITS kezeléssel kapcsolatban kimutattuk annak halláscsökkenésre kifejtett előnyös hatását. A hosszútávú követés alapján a legtöbb esetben stagnálás volt elérhető, volt azonban, akiknél javulást detektáltunk. Fontos azonban, hogy a szédüléssel járó rohamokkal kapcsolatban nem tapasztaltunk jobb eredményt, összevetve a per os betahistin kezelés eredményeivel. Az ITG kezeléssel kapcsolatban megerősítettük annak a szédüléssel járó rohamok megszüntetésére kifejtett hatását. Ugyanakkor a hallás rövid- és hosszútávú követése alapján sem detektáltunk nagyobb rizikót a halláscsökkenés kialakulására, mint ahogy a betegség spontán progressziója esetén megfigyelhető. A szédülésnaplók alapján igazoltuk, hogy a vegetatív tünetek, valamint a fejfájás társulása szignifikánsan rontotta a betegek szédüléssel kapcsolatos szubjektív megélését. A társuló tünetek gyógyszeres kezelése, illetve a multidiszciplináris megközelítés fontos kérdéseket vet fel. Társbetegségek közül vizsgáltuk a hipertónia és a diabetes mellitus lehetséges hatását, és azt tapasztaltuk, hogy ezen betegségek hatással vannak a tünetek megjelenésére, valamint az alkalmazott kezelések hatékonyságára és a szükséges gyógyszerdózisokra is. A kalorikus teszt, valamint a vHIT eredményeit három betegcsoporton hasonlítottuk össze. Az eredmények alapján a kalorikus teszt magas arányban adott kóros értéket MD és neuronitis vestibularis esetén, ritkán volt azonban kóros a hátsó ívjárat BPPV vizsgálatánál. A horizontális ívjárat GA értéke alacsony arányban volt kóros a legtöbb eltérésnél, egyedül neuronitis vestibularisban detektáltunk gyakrabban kóros tartományba eső értékeket, a GA% azonban gyakrabban volt patológiás, még BPPV esetén is. A két metodika eredményei között csekély összefüggés igazolódott. Ez arra utal, hogy a két eljárás együttes alkalmazására van szükség, melyet alátámasztanak a szenzitivitás és specificitás értékek is.

## 9. Summary

MD is a frequent peripheral vestibular disorder, and its symptomatic management is an important issue, due to the effects on the patients' quality of life. Betahistine is widely used as a first-line treatment in the symptomatic management of MD, although it is important that the daily dose of it should be set up for every patient individually, with necessary changes during the follow-up. Besides the betahistine treatment, there are good outcomes of the therapy using nootropic agents; the possible effects of the dual therapy were confirmed, and the use of them as course of infusions was also beneficial. In case of the ITS therapy, it has been stated that it is a potent agent to prevent the progression of hearing loss in MD; although in most of the cases stagnation in the hearing profile was achieved, but there was a smaller group demonstrating hearing improvement, based on the long-term follow-up. However, in the symptomatic treatment of vertigo attacks there were no better effects detected, than in case of oral pharmacotherapy using betahistine. The effects of ITG in the treatment of vertigo attacks were investigated, and it was concluded that the therapy was effective in all of the cases. On the other hand, according to the short and long-term follow-up, there was no higher risk for hearing loss detected than in case of the spontaneous progression of the disorder. Using vertigo diaries, it was concluded that the attacks associated with headache and vegetative symptoms were significantly stronger, so the management of the associated symptoms and the multidisciplinary approach is also of great importance. In case of comorbidities, the possible effects of hypertension and diabetes were investigated, and it was stated that the comorbidities have considerable effects on MD, including the symptoms, the effectiveness of the therapy and the applied doses of some agents. The correlation between the caloric and vHIT tests was contrasted in three peripheral vestibular disorders. The caloric test showed high pathologic rates in MD and vestibular neuritis, only in case of posterior type BPPV were no abnormalities registered. The pathologic rate of GA value was low in most of the disorders, only in case of vestibular neuritis it was a little bit higher. Although the GA% was more sensitive, also in case of BPPV. Based on the correlation tests, slight agreement was detected between the CP% and GA% parameters, suggesting the complementarity of the two tests, which was also highlighted based on the sensitivity and specificity parameters.



## 10. Irodalomjegyzék

- [1] Wu Q, Li X Sha, Y, Sha Y, Dai C. (2019) Clinical features and management of Meniere's disease patients with drop attacks. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276: 665.
- [2] Baloh RW. (2001) Prosper Ménière and his disease. *Arch Neurol*, 58: 1151-1156.
- [3] Hallpike CS, Cairns H. (1938) Observations on the pathology of Ménière's syndrome. *J Laryngol Otol*, 53: 625-655.
- [4] Lindsay JR. (1942) Labyrinthine dropsy and Ménière's disease. *Arch Otolaryngol*, 35: 853-867.
- [5] Altmann F, Fowler EP Jr. (1943) Histological findings in Ménière's symptom complex. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 52: 52-80.
- [6] Cawthorne T. (1947) Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 56: 18-38.
- [7] Nager FR. (1949) Zur Histopathologie des Ohrschwindels. *Pract Otorhinolaryngol*, 11: 360-377.
- [8] Paparella MM. (1984) Pathogenesis of Meniere's disease and Meniere's syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*, 406: 10-25.
- [9] Tóth Á. Perifériás vestibularis károsodást okozó betegségek. In: Répássy G (szerk.), *Fül-Orr-Gégészet, Fej-Nyak-Sebészet. Medicina, Budapest*, 2011: 186-189.
- [10] Socher DD, Socher JA, Azzi VJ. (2012) Evaluation of quality of life pre- and post-vestibular rehabilitation in patients with benign paroxysmal positional vertigo associated with Meniere's disease. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 16: 430-436.
- [11] da Costa SS, de Sousa LC, Piza MR. (2002) Ménière's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am*, 35: 455-495.
- [12] Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, Megerian CA, Naganawa S, Young YH. (2016) Meniere's disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2: 16028.

- [13] Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalàf M, Newman-Tokerg DE, Strupph M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorf A. (2015) Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vest Res*, 25: 1-7.
- [14] Bance M, Mai M, Tomlinson D, Rutka J. (1991) The changing direction of nystagmus in acute Menière's disease: pathophysiological implications. *Laryngoscope*, 101: 197-201.
- [15] Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. (2014) Meniere's disease. *BMJ*, 349: g6544.
- [16] Szirmai Á. Az egyensúlyzavarok differenciáldiagnosztikája és terápiája. Semmelweis, Budapest, 2006: 78-85.
- [17] Maihoub S, Molnár A, Tamás L, Szirmai Á. (2019) Usefulness of Ultrasound-Computer-Craniocorpnography in unilateral Ménière's disease. *Biomed Hub*, 4: 1-7.
- [18] Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. (2012) Vestibular function in Lermoyez syndrome at attack. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269: 685-691.
- [19] Ozeki H, Iwasaki S, Murofushi T. (2008) Vestibular drop attack secondary to Meniere's disease results from unstable otolithic function. *Acta Otolaryngol*, 128: 887-891.
- [20] Dohlman GF. (1980) Mechanism of the Ménière attack. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 42: 10-19.
- [21] Paparella MM. (1991) Pathogenesis and pathophysiology of Menière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*, 485: 26-35.
- [22] Koskas HJ, Linthicum FH Jr, House WF. (1983) Membranous ruptures in Meniere's disease: existence, location, and incidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 91: 61-67.
- [23] Wangemann P. (2006) Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol*, 576: 11-21.
- [24] Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. (2005) Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol*, 26: 74-81.

- [25] Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, Wuyts FL, Huygen PL, D'Haese P, Robertson NG, Morton CC, McGuirt WT, Smith RJ, Declau F, Van de Heyning PH, Van Camp G. (1999) High prevalence of symptoms of Ménière's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet*, 8: 1425-1429.
- [26] Xenellis J, Morrison AW, McClowskey D, Festenstein H. (1986) HLA antigens in the pathogenesis of Ménière's disease. *J Laryngol Otol*, 100: 21–24.
- [27] Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, Watanabe I, Terasaki PI. (1993) HLA associations with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*, 113: 575–578.
- [28] Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M. (2008) Polymorphic analysis of the heat-shock protein 70 gene (HSPA1A) in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*, 128: 1173–1177.
- [29] Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. (2011) High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Ménière's disease. *PLoS One*, 6: e26759.
- [30] Santosh UP, Rao MS. (2016) Incidence of hypothyroidism in Ménière's disease. *J Clin Diagn Res*, 10: MC01-3.
- [31] Banks C, McGinness S, Harvey R, Sacks R. (2012) Is allergy related to Ménière's disease. *Curr Allergy Asthma Rep*, 12: 255-260.
- [32] Derebery MJ, Berliner KI. (2010) Allergy and its relation to Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am*, 43: 1047-1058.
- [33] Calenoff E, Zhao JC, Derlacki EL, Harrison WH, Selmeczi K, Dutra JC, Olson IR, Hanson DG. (1995) Patients with Ménière's disease possess IgE reacting with herpes family viruses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 861-864.
- [34] Welling DB, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW. (1994) Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Ménière's disease patients. *Am J Otol*, 15: 639-643.

- [35] Pieskä T, Kotimäki J, Männikkö M, Sorri M, Hietikko E. (2018) Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Ménière's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor. *Acta Otolaryngol*, 138: 36-40.
- [36] Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. (2002) Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*, 59: 1700-1704.
- [37] Liu YF, Xu H. (2016) The intimate relationship between vestibular migraine and Ménière's disease: a review of pathogenesis and presentation. *Behav Neurol*, 2016: 3182735.
- [38] Committee on Hearing and Equilibrium. (1995) Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113: 181-185.
- [39] Rask-Andersen H, Friberg U, Erwall C, Jansson B. (1989) Effects of hyperosmolar substances on the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol Suppl*, 468: 49-52.
- [40] Jablonka-Strom A, Pospiech L, Zatonski M, Bochnia M. (2013) Dynamics of pure tone audiometry and DPOAE changes induced by glycerol in Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270: 1751-1756.
- [41] Békésy G. (1952) Direct observation of the vibrations of the cochlear partition under a microscope. *Acta Otolaryngol*, 42: 197-201.
- [42] Robles L, Ruggero MA. (2001) Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev*, 81: 1305-1352.
- [43] Yamashita T, Schuknecht HF. (1982) Apical endolymphatic hydrops. *Arch Otolaryngol*, 108: 463-466.
- [44] Yellin MW, Jerger J, Fifer RC. (1989) Norms for disproportionate loss in speech intelligibility. *Ear Hear*, 10: 231-234.
- [45] Mateijsen DJ, Van Hengel PW, Van Huffelen WM, Wit HP, Albers FW. (2001) Pure-tone and speech audiometry in patients with Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 26: 379-387.
- [46] Yetişer S, Kertmen M. (2007) Cochlear conductive hearing loss in patients with Meniere's disease. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 17: 18-21.

- [47] Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M, Okazaki Y, Naganawa S, Sone M. (2018) The relationship between endolymphatic hydrops in the vestibule and low-frequency air-bone gaps. *Laryngoscope*, 128: 1658-1662.
- [48] Pytel J., Kiváltott válasz-audiometria. In: Répássy G. (szerk.), *Fül-Orr-Gégészet, Fej-Nyak-Sebészet*. Medicina, Budapest, 2011: 67-74.
- [49] Ferraro JA, Durrant JD. (2006) Electrocochleography in the evaluation of patients with Ménière's disease/endolymphatic hydrops. *J Am Acad Audiol*, 17: 45-68.
- [50] Hornibrook J, Kalin C, Lin E, O'Beirne GA, Gourley J. (2012) Transtympanic Electrocochleography for the Diagnosis of Ménière's Disease. *Int J Otolaryngol*, 2012: 852714.
- [51] Cueva RA. (2004) Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 114: 1686-1692.
- [52] de Sousa LC, Piza MR, da Costa SS. (2002) Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am*, 35: 547-564.
- [53] Welgampola MS, Taylor RL, Halmagyi GM. (2019) Video Head Impulse Testing. *Adv Otorhinolaryngol*, 82: 56-66.
- [54] Tamás LT, Mudry A. (2019) Endre Högyes (1847-1906), Forgotten Father of the Vestibulo-Ocular Reflex. *Otol Neurotol*, 40: e938-e943.
- [55] Chen L, Xu H, Wang WQ, Zhang QQ, Lv QY, Song XC. (2016) Evaluation of the otolith function using c/oVEMPs in patients with Ménière's disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 45: 39.
- [56] Shepard NT, Jacobson GP. (2016) The caloric irrigation test. *Handb Clin Neurol*, 137: 119-131.
- [57] Fermin H. (1952) The validity of Flourens-Ewald's law. *Acta Otolaryngol*, 42: 495-510.
- [58] Jacobson GP, Newman CW, Kartush JM. (1997) *Handbook of Balance Function Testing*. Singular Publishing Group, New York.

- [59] Cordero-Yanza JA, Arrieta Vázquez EV, Hernaiz Leonardo JC, Mancera Sánchez J, Hernández Palestina MS, Pérez-Fernández N. (2017) Comparative study between the caloric vestibular and the video-head impulse tests in unilateral Menière's disease. *Acta Otolaryngol*, 137: 1178-1182.
- [60] Perez N, Rama-Lopez J. (2003) Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol*, 24: 913-917.
- [61] Proctor LR. (2000) Results of serial vestibular testing in unilateral Meniere's Disease. *Am J Otol*, 21: 552-558.
- [62] Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Perez Fernandez N. (2006) Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol*, 27: 945-950.
- [63] Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. (2017) The video head impulse test. *Front Neurol*, 8: 1-23.
- [64] Lewis Bell S, Barker F, Heselton H, Mackenzie E, Dewhurst D, Sanderson A. (2015) A study of the relationship between the video head impulse test and air calorics. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272: 1287-1294.
- [65] Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. (2008) Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology*, 70: 454-463.
- [66] Eza-Nuñez P, Fariñas-Alvarez C, Perez-Fernandez N. (2014) The Caloric Test and the Video Head-Impulse Test in Patients with Vertigo. *Int Adv Otol*, 10: 144-149.
- [67] McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS. (2015) The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function - Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects. *Front Neurol*, 6: 154.
- [68] Tamás T L, Garai T, Tompos T, Szirmai Á. [Vertigo in the Emergency Department: new bedside tests]. *Orv Hetil*, 2016; 157: 403-409.
- [69] Chen L, Halmagyi GM. (2020) Video Head Impulse Testing: From Bench to Bedside. *Semin Neurol*, 40: 5-17.

- [70] Sharon JD, Trevino C, Schubert MC, Carey JP. (2015) Treatment of Ménière's disease. *Curr Treat Options Neurol*, 17: 341.
- [71] Szirmai Á. Az egyensúlyzavarok differenciáldiagnosztikája és terápiája. Semmelweis, Budapest, 2006: 141-158.
- [72] Cesarani A, Alpini D, Monti B, Raponi G. (2004) The treatment of acute vertigo. *Neurol Sci*, 25: S26-30.
- [73] Walther LE. (2005) Procedures for restoring vestibular disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 4: Doc05.
- [74] Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, Tighilet B. (2007) Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3: 429-440.
- [75] Crowson MG, Patki A, Tucci DL. (2016) A systematic review of diuretics in the medical management of Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 154: 824-834.
- [76] Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. (2018) International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 135: S29-S32.
- [77] 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.
- [78] Laurikainen EA, Miller JM, Quirk WS, Kallinen J, Ren T, Nuttall AL, Grénman R, Virolainen E. (1993) Betahistine-induced vascular effects in the rat cochlea. *Am J Otol*, 14: 24-30.
- [79] Bouthenet ML, Ruat M, Sales N, Garbarg M, Schwartz JC. (1988) A detailed mapping of hist amine H<sub>1</sub>-receptors in guinea-pig central nervous system established by autoradiography with [<sup>125</sup>I]iodobolpyramine. *Neuroscience*, 26: 553-600.
- [80] Horii A, Takeda N, Matsunaga T, Yamatodani A, Mochizuki T, Okakura-Mochizuki K, Wada H. (1993) Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rats in vivo. *J Neurophysiol*, 70: 1822-1826.

- [81] Tighilet B, Lacour M. (1997) Histamine immunoreactivity changes in vestibular-lesioned and histaminergic-treated cats. *Eur J Pharmacol*, 330: 65-77.
- [82] Tighilet B, Trottier S, Murre C, Chotard C, Lacour M. (2002) Betahistine dihydrochloride interaction with the histaminergic system in the cat: neurochemical and molecular mechanism. *Eur J Pharmacol*, 446: 63-73.
- [83] Gouliarov AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. (1994) *Brain Res Brain Res Rev*, 19: 180-222.
- [84] Gyires K, Fürst Zs, Ferdinandy P. *Farmakológia és Klinikai Farmakológia. Medicina*, Budapest, 2017: 197-199.
- [85] Melnikov OA, Lilenko SV, Nauta J, Ouwens MJ. (2015) Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin*, 31:1951-1962.
- [86] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, Brown SR, Fife TD, Ford P, Ganiats TG, Hollingsworth DB, Lewandowski CA, Montano JJ, Saunders JE, Tucci DL, Valente M, Warren BE, Yaremchuk KL, Robertson PJ. (2012) Clinical practice guideline: Sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 146: S1-S35.
- [87] Memari F, Hassannia F. (2014) Effect of intratympanic dexamethasone on controlling tinnitus and hearing loss in Meniere's disease. *Iran J Otorhinolaryngol*, 26: 129-133.
- [88] Filipo R, Covelli E, Balsamo G, Attanasio G. (2010) Intratympanic prednisolone therapy for sudden sensorineural hearing loss: A new protocol. *Acta Otolaryngol*, 130: 1209-1213.
- [89] Dispenza F, Amodio E, De Stefano A, Gallina S, Marchese D, Mathur N, Riggio F. (2011) Treatment of sudden sensorineural hearing loss with transtympanic injection of steroids as single therapy: a randomized clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268: 1273-1278.



- [90] Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, van der Heijden GJ. (2009) Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 68: 1833-1838.
- [91] Liu YC, Chi FH, Yang TH, Liu TC. (2016) Assessment of complications due to intratympanic injections. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2: 13-16.
- [92] Szirmai Á, Gáborján A, Tamás L, Polony G. (2020) Intratympanalis dexametazon adását követően kialakult középfül-eltérések. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 66: 95-98.
- [93] Pitovski DZ, Drescher MJ, Drescher DG. (1994) Glucocorticoid receptors in the mammalian inner ear: RU 28362 binding sites. *Hear Res*, 77: 216-220.
- [94] Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S, Lamm K. (2001) Sudden Sensorineural Hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 127: 253-258.
- [95] Perez N, Martín M, García-Tapia R. (2013) Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's Disease. *Laryngoscope*, 113: 456-464.
- [96] Schuknecht HF. (1957) Ablation therapy in the management of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*, 132: 1-42.
- [97] Leis J, Rutka J, Gold W. (2015) Aminoglycoside-induced ototoxicity. *CMAJ*, 187: E52.
- [98] Helling K, Heinrich UR, Heusgen L, Brieger J, Schmidtman I, Li H, Mann WJ. (2010) Gentamicin alters nitric oxide production in semicircular canals and otolith organs. *Laryngoscope*, 120: 2125-2128.
- [99] Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E, Della Santina CC, Carey JP. (2007) Gentamicin is primarily localized in vestibular type I hair cells after intratympanic administration. *J Assoc Res Otolaryngol*, 8: 497-508.
- [100] Laitakari K. (1990) Intratympanic gentamycin in severe Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 15: 545-548.
- [101] Harner SG, Kasperbauer JL, Facer GW, Beatty CW. (1998) Transtympanic gentamicin for Meniere's syndrome. *Laryngoscope*, 108: 1446-1449.

- [102] Lange G, Maurer J, Mann W. (2004) Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope*, 114: 102-105.
- [103] Shojaku H, Watanabe Y, Mineta H, Aoki M, Tsubota M, Watanabe K, Goto F, Shigeno K. (2011) Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan. *Acta Otolaryngol*, 131: 277-283.
- [104] Syed MI, Rutka JA, Hendry J, Browning GG. (2015) Positive pressure therapy for Meniere's syndrome/disease with a Meniette device: A systematic review of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol*, 40: 197-207.
- [105] Franz P, Hamzavi JS, Schneider B, Ehrenberger K. (2003) Do middle ear muscles trigger attacks of Ménière's disease? *Acta Otolaryngol*, 123: 133-137.
- [106] Loader B, Beicht D, Hamzavi JS, Franz P. (2013) Tenotomy of the stapedius and tensor tympani muscles reduces subjective dizziness handicap in definite Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 133: 368-372.
- [107] Loader B, Beicht D, Hamzavi JS, Franz P. (2012) Tenotomy of the middle ear muscles causes a dramatic reduction in vertigo attacks and improves audiological function in definite Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 132: 491-497.
- [108] Gerlinger I, Tóth T, Nepp N, Harmat K. (2016) Szimultán végzett labyrinthectomia és cochlearis implantáció előrehaladott Ménière-betegségben. *Fül-Orr-Gégegyógyászat*, 62: 140-144.
- [109] Goksu N, Yilmaz M, Bayramoglu I, Bayazit YA. (2005) Combined retrosigmoid retrolabyrinthine vestibular nerve section: results of our experience over 10 years. *Otol Neurotol*, 26: 481-483.
- [110] Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, Meyer TA. (2014) Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*, 35: 1033-1045.
- [111] Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. (2013) Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 28: CD005395.

- [112] Luxford E, Berliner KI, Lee J, Luxford WM. (2013) Dietary modification as adjunct treatment in Ménière's disease: patient willingness and ability to comply. *Otol Neurotol*, 34: 1438-1443.
- [113] Szirmai Á, Maihoub S, Tamás L. [Efficacy of assisted balance training in chronic vestibular vertigo]. *Orv Hetil*, 2018; 159: 470-477.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] Lemperta T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Alexander Bisdorff A, Versino M, Evers S, Newman-Toker D. (2012) Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vest Res*, 22: 167-172.
- [117] Chávez-Delgado ME, Vázquez-Granados I, Rosales-Cortés M, Velasco-Rodríguez V. (2012) Cochleovestibular dysfunction in patients with diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia. *Acta Otorhinolaringol Esp*, 63: 93-101.
- [118] Warninghoff JC, Bayer O, Ferrari U, Straube. (2009) Co-morbidities of vertiginous diseases. *BMC Neurol*, 9: 29.
- [119] Molnár A, Maihoub S, Tamás L, Szirmai Á. (2019) Conservative treatment possibilities of Ménière Disease, involving vertigo diaries. *Ear Nose Throat J*. 16:145561319881838.
- [120] 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.
- [121] Molnár A, Maihoub S, Tamás L, Szirmai Á. (2021) Effectiveness of intratympanic dexamethasone for the treatment of vertigo attacks in patients with Ménière's disease compared with betahistine pharmacotherapy. *J Int Med Res*, 49: 300060520985647.

- [122] Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995; 113: 181-185.
- [123] Molnár A, Maihoub S, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. (2020) Intratympanic gentamycin for Ménière's disease: is there a selective vestibulotoxic effect? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277: 1949-1954.
- [124] Molnár A, Maihoub S, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. (2020) The author's reply regarding "Intratympanic gentamycin for Ménière's disease: is there a selective vestibulotoxic effect?". *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277: 2401-2402.
- [125] Orji FT. (2014) The influence of psychological factors in Ménière's disease. *Ann Med Health Sci Res*, 4: 3-7.
- [126] van Crujisen N, Wit H, Albers F. (2003) Psychological aspects of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*, 123: 340-347.
- [127] van Crujisen N, Jaspers JP, van de Wiel HB, Wit HP, Albers FW. (2006) Psychological assessment of patients with Ménière's disease. *Int J Audiol*, 45: 496-502.
- [128] Sawada S, Takeda T, Saito H. (1997) Antidiuretic hormone and psychosomatic aspects in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*, 528: 109-112.
- [129] Groen JJ. (1983) Psychosomatic Aspects of Ménière's Disease. *Acta Otolaryngol*, 95: 407-416.
- [130] Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, Longhi P, Rizzardo R. (1996) Illness behaviour, personality traits, anxiety, and depression in patients with Ménière's disease. *J Otolaryngol*, 25: 329-333.
- [131] De Valck CF, Denollet J, Wuyts FL, van de Heyning PH. (2007) Increased handicap in vertigo patients with a type D personality. *Audiol Med*, 5: 169-175.
- [132] Kinney SE, Sandridge SA, Newman CW. (1997) Long term effects of Ménière's disease on hearing and quality of life. *Am J Otol*, 18: 67-73.
- [133] Söderman AC, Bagger Sjöbäck D, Bergenius J, Langius A. (2002) Factors influencing quality of life in patients with Ménière's disease, identified by a multidimensional approach. *Otol Neurotol*, 23: 941-948.

- [134] Cohen H, Ewell LR, Jenkins HA. (1995) Disability in Menière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 29-33.
- [135] Hägnebo C, Melin L, Larsen HC, Lindberg P, Lyttkens L, Scott B. (1997) The influence of vertigo, hearing impairment and tinnitus on the daily life of Menière patients. *Scand Audiol*, 26: 69-76.
- [136] Tighilet B, Léonard J, Watabe I, Bernard-Demanze L, Lacour M. (2018) Betahistine treatment in a cat model of Vestibular pathology: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Front Neurol*, 9: 431.
- [137] Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M. (2016) Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*, 352: h6816.
- [138] Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, Zingler VC, Mansmann U, Brandt T. (2008) Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menière's disease-comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol*, 128: 520-524.
- [139] Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, Fattori B, Malannino N, Maiolino L, Mora R, Ottoboni S, Pagnini P, Leprini M, Pallestrini E, Passali D, Nuti D, Russolo M, Tirelli G, Simoncelli C, Brizi S, Vicini C, Frasconi P. (2003) Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 260: 73-77.
- [140] Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC. (2005) Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: A two-year prospective, placebocontrolled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133: 285-294.
- [141] Herraiz C, Plaza G, Aparicio JM, Gallego I, Marcos S, Ruiz C. (2010) Transtympanic steroids for Meniere's disease. *Otol Neurotol*, 31: 162-167.
- [142] Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S, Lamm K. (2001) Sudden Sensorineural Hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 127: 253-258.

- [143] Leng Y, Liu B, Zhou R, Liu J, Liu D, Zhang SL, Kong WJ. (2017) Repeated courses of intratympanic dexamethasone injection are effective for intractable Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 137: 154-160.
- [144] McRackan TR, Best J, Pearce EC, Bennett ML, Dietrich M, Wanna GB, Haynes DS, Labadie RF. (2014) Intratympanic dexamethasone as a symptomatic treatment for Ménière's disease. *Otol Neurotol*, 35: 1638-1640.
- [145] Martin-Sanz E, Luzardo CZ, Riesco LR, Patino TM, Sanz R. (2013) The use of electrocochleography to monitor the response of Ménière's disease patients to intratympanic steroids. *Acta Otolaryngol*, 133: 1158-1164.
- [146] Albu S, Nagy A, Doros C, Marceanu L, Cozma S, Musat G, Trabalzini F. (2016) Treatment of Meniere's disease with intratympanic dexamethazone plus high dosage of betahistine. *Am J Otolaryngol*, 37: 225-230.
- [147] Devantier L, Djurhuss BD, Hougaard DD, Händel MN, Guldred FLA, Schmidt JH, Edemann-Callesen H. (2019) Intratympanic steroid for Ménière's disease: a systematic review. *Otol Neurotol*, 40: 806-812.
- [148] Lavigne P, Lavigne, F, Saliba, I. (2016) Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273: 2271-2278.
- [149] Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. (2008) Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Ménière's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol*, 128: 876-880.
- [150] Beck C, Schmidt CL. (1978) 10 years of experience with intratympanically applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol*, 221: 149-152.
- [151] Casani AP, Cerchiai N, Navari E, Dallan I, Piaggi P, Sellari-Franceschini S. (2014) Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: short-and long-term follow-up of two regimens of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 150: 847-852.
- [152] Möller C, Odkvist LM, Thell J, Larsby B, Hydén D. (1988) Vestibular and audiologic functions in gentamicin-treated Ménière's disease. *Am J Otol*, 9: 383-391.

- [153] Corsten M, Marsan J, Schramm D, Robichaud J. (1997) Treatment of intractable Menière's disease with intratympanic gentamicin: review of the University of Ottawa experience. *J Otolaryngol*, 26: 361-364.
- [154] Atlas JT, Parnes LS. (1999) Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Meniere's disease. *Am J Otol*, 20: 209-219.
- [155] Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. (2012) Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 146: 430-437.
- [156] Tachibana M, Yamamichi I, Nakae S, Hirasugi Y, Machino M, Mizukoshi O. (1984) A comparative study of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Otolaryngol*, 97: 257-265.
- [157] de Moraes Marchiori LL, de Almeida Rego Filho E, Matsuo T. (2006) Hypertension as a factor associated with hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*, 72: 533-540.
- [158] Perez R, Ziv E, Freeman S, Sichel JY, Sohmer H. (2001) Vestibular end-organ impairment in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Laryngoscope*, 111: 110-113.
- [159] Rohrmeier C, Richter O, Schneider M, Wirsching K, Fiedler I, Haubner F, Strutz J, Kühnel TS. (2013) Triple test as predictive screen for unilateral weakness on caloric testing in routine practice. *Otol Neurotol*, 34: 297-303.
- [160] Mahringer A, Rambold HA. (2013) Caloric test and video-headimpulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271: 463-472.
- [161] Alhabib SF, Saliba I. (2017) Video head impulse test: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274: 1215-1222.
- [162] González del Pino B, Pérez Fernández N. (2003) Disability in patients with benign paroxysmal positional vertigo with posterior semicircular canal involvement. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 54: 401-408.

[163] Yetişer S, İnce D. (2017) Caloric analysis of patients with benign paroxysmal positional vertigo. *J Int Adv Otol*, 13: 390-393.

[164] Szirmai Á, Molnár A. Electronystagmographic results in BPPV. 44<sup>th</sup> Neurootological and Equilibrimetric Society Congress. 2017, Mumbai, India. <https://docplayer.net/46317227-Iii-vertigo-academy-international-with-the-participation-of-44th-neurootological-and-equilibrimetric-society-congress.html>, downloaded 24.02.2019.

[165] Limviriyakul S, Luangsawang C, Suvansit K, Prakairungthong S, Thongyai K, Atipas S. (2020) Video head impulse test and caloric test in definite Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277: 679-686.



## 11. Saját publikációk jegyzéke

### 11.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

**Molnár A**, Maihoub S, Tamás L, Szirmai Á. (2019) A diabetes mellitus és a hypertonia lehetséges hatása a Ménière-betegségben szenvedők életminőségére [Possible effect of diabetes and hypertension on the quality of life of patients suffering from Ménière's disease]. Orv Hetil, 160: 144-150. (IF: 0,497)

**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. (IF: 1,157)

**Molnár A**, Maihoub S, Fent Z, Tamás L, Szirmai Á. (2019) A Ménière-betegség tüneteinek jellegzetességei és a multidiszciplináris megközelítés [Typical characteristics of the symptoms of patients suffering from Ménière's disease and the multidisciplinary approach]. Orv Hetil, 160: 1915-1920. (IF: 0,497)

**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. (IF: 2,503)

**Molnár A**, Maihoub S, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. (2020) The author's reply regarding "Intratympanic gentamycine for Ménière's disease: is there a selective vestibulotoxic effect?". Eur Arch Otorhinolaryngol, 277: 2401-2402.

Molnár A, Maihoub S, Tamás L, Szirmai Á. (2021) Effectiveness of intratympanic dexamethasone for the treatment of vertigo attacks in patients with Ménière's disease compared with betahistine pharmacotherapy. J Int Med Res, 49: 300060520985647. (IF: 1,671)

**Molnár A**, Maihoub S, Tamás L, Szirmai Á. (2021) Conservative Treatment Possibilities of Ménière Disease, Involving Vertigo Diaries. Ear Nose Throat J, 100: 536-542. (IF: 1,697)

## 11.2. Az értékezés témájától független közlemények

Maihoub S, Tamás L, **Molnár A**, Szirmai Á. (2019) Usefulness of Ultrasound-Computer-Craniocorpography in Unilateral Ménière's Disease. Biomed Hub, 4: 1-7.

Maihoub S, **Molnár A**, Fent Z, Tamás L, Szirmai Á. (2020) Objektív vizsgálati lehetőség az idiopathiás és a másodlagos benignus paroxysmalis positionalis vertigo elkülönítésében [Objective diagnostic possibility in the differentiation of idiopathic and secondary benign paroxysmal positional vertigo]. Orv Hetil, 161: 208-213. (IF: 0,540)

Szirmai Á, Maihoub S, **Molnár A**, Fent Z, Tamás L, Polony G. (2020) A musculus tensor tympani és a musculus stapedius ín átvágásának hatása a Ménière-betegségben szenvedők életminőségére [Effect of the stapedius and tensor tympani muscles tenotomy on the quality of life of patients suffering from Ménière's disease]. Orv Hetil, 161: 177-182. (IF: 0,540)

Maihoub S, **Molnár A**, Csikós A, Kanizsai P, Tamás L, Szirmai Á. (2020) Mi történik a szédülő beteggel a sürgősségi osztály elhagyása után? [What happens to vertiginous population after emission from the Emergency Department?]. Ideggyogy Sz, 73: 241-247. (IF: 0,427)

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. (IF: 1,697)

Maihoub S, **Molnár A**, Tamás L, Szirmai Á. (2021) Intratympanic Steroid Therapy for Advanced Ménière's disease: Are There Effects on the Vestibular System? JCDR, 15: MC01-MC04.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Szirmai Ágnes Docens Asszonynak, aki még TDK munkám kezdetekor kedvesen fogadott, biztosította számomra a beteganyagot és dokumentációt, munkáimat kiemelkedő szakmai hozzáállással, konstruktív megjegyzéseivel segítette, valamint eredményeim bemutatását mind emberi mind pedig szakmai támogatásával motiválta. Köszönettel tartozom továbbá Prof. Tamás László Igazgató Úrnak, aki PhD munkámat lehetővé tette. Köszönet illeti továbbá az otoneurológia szakambulancia dolgozóit, akik rám partnerként tekintve megismertették velem az alapvető otoneurológiai vizsgálati módszereket, kutatómunkám végzéséhez pedig minden alkalommal megértéssel és kedvességgel járultak hozzá.

A statisztikai elemzésben nyújtott iránymutatásokért köszönettel tartozom Dr. Hirschberg Kristófnak, aki az elemzésekben nyújtott segítsége mellett emberileg még inkább támogatta munkámat.

Köszönettel tartozom Dr. Maihoub Stefani Kolléganőmnek, akivel a szakmai kapcsolaton túl kötetlen baráti kapcsolat alakult ki, amely nagyban hozzájárult közös munkánk sikeréhez.

Köszönet illeti továbbá Dr. Visnyei Orsolyát, akinek a fül-orr-gégészettel, mint szakmával kapcsolatos első benyomásaimat köszönhetem, aki első témavezetőmként türelemmel és kedvességgel, számtalan lehetőséget biztosítva volt segítségemre, a műtőben és rendeléseken egyaránt.

Végül, de nem utolsósorban hálával tartozom a családomnak, barátaimnak, közvetlen környezetemnek, akik megértésükkel, türelmükkel, támogatásukkal, megjegyzéseikkel segítették munkám elkészülését.