

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

Doktori tézisek

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 vizsgabizottság elnöke:

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

Komplex vizsgabizottság tagjai:

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

Dr. Horváth Tamás, Ph.D., főorvos

Budapest
2021

Bevezetés

A Ménière betegség (MD) tünetei közé tartoznak a forgó jellegű szédüléssel rohamok, szenzorineurális halláscsökkenés (SNHL), fülzúgás és vegetatív tünetek. A MD kezelési formái főként tüneti terápiát foglalnak magukban. A diagnózis ugyan elsősorban a klinikai tüneteken és a tisztahangküszöb-audiometriai (PTA) méréseken alapszik, az egyensúlyrendszer objektíven is vizsgálható, a vestibuloocularis reflex (VOR) alapján, például a kalorikus teszt és a video-fejimpulzusteszt (vHIT) segítségével.

A nemzetközi irányelvek alapján a MD kezelésének báziseszközei közé tartoznak az életmódbeli változtatások mellett a betahistin és a diuretikumok. A későbbi stádiumokban, mint lokális konzervatív/destruktív terápia, intratympanális szteroid (ITS) vagy gentamycin (ITG) alkalmazható. Az ITG terápia potenciális mellékhatása az SNHL, amely PTA segítségével vizsgálható.

A VOR vizsgálatának két fő metodikája a kalorikus teszt és a vHIT. Segítségükkel a horizontális

ívjáratok és/vagy a vestibularis ideg működése regisztrálható.

Célkitűzések

A konzervatív terápia esetén a fő cél a különböző kezelési eszközök hatékonyságának elemzése volt, ideértve a betahistin, nootropikumok valamint az ITS kezelés hatását.

Az ITG kezelés esetén annak lehetséges akut halláscsökkenést okozó hatását vizsgáltuk. Emellett a terápia szédüléssel rohamokra kifejtett hatékonyságát is elemeztük.

A MD tüneti jellegzetességeinek feltárása szintén célja volt kutatásunknak.

Lehetséges hatásuk miatt, a diabetes mellitus, valamint a hypertonia tünetekre, valamint a kezelések hatékonyságára kifejtett hatásának vizsgálata is megtörtént.

Végül, célkitűzésünk volt a kalorikus teszt és a vHIT eredményeinek összehasonlítása, különböző perifériás léziók (MD, BPPV – benignus paroxysmalis positionalis vertigo és neuronitis vestibularis) esetén.

Módszerek

A kutatás retrospektív részébe 105, a Bárány Társaság Kritériumai alapján diagnosztizált MD beteget (31 férfi, 74 nőbeteg, átlag életkor \pm SD, 57,38 év \pm 11,07) vontunk be. A szédülésnaplókat és az ambuláns lapokat részletesen elemeztük, ezzel hosszútávú követésre volt lehetőség (átlagos követési idő: 47,6 hónap \pm 33,8). Ennek segítségével a tüneteket összehasonlítottuk az előző vizsgálat során beállított gyógyszeres kezelés jellegzetességeivel.

Az intratympanális kezeléseket mikroszkóp alatt, a dobhártya elülső-alsó kvadránsán keresztül hajtottuk végre, helyi érzéstelenítést követően. Az ITS kezelés 4 mg/ml dexamethason-foszfát alkalmazását jelentette, napi egy alkalommal, 5 napon keresztül. Az ITG kezelés esetén 8 mg gentamycin-szulfátot alkalmaztunk, 2-4 napon keresztül, ameddig az egyoldali akut vestibularis kiesésre jellemző tünetek megjelentek. Mindkét esetben kezelés előtt és után PTA méréseket végeztünk, és az eredményeket a módosított Fletcher-index alapján határoztuk meg.

A kutatás utolsó, prospektív részébe 177 alanyt (47 férfi, 130 nőbeteg, átlag életkor \pm SD, 55,8 év \pm 14,07) vontunk be. A következő eltérésekben szenvedő betegeket vizsgáltuk: BPPV (n = 68), MD (n = 26), neuronitis vestibularis (n = 27), valamint 56 ép egyensúlyrendszeri alanyt is bevontunk. A kalorikus ingerlést a CHARTR Air Caloric Stimulator NCA-200 segítségével, a vHIT vizsgálatot pedig az ICS Impulse System (Otometrics 1085) használatával hajtottuk végre.

A statisztikai elemzést az IBM SPSS V24 szoftverrel végeztük. Mann-Whitney U és Kruskal-Wallis tesztekkel használtunk, valamint kvalitatív elemzés érdekében Khí négyzet próbát és Fisher-tesztet alkalmaztunk. A paraméterek közötti korrelációt Spearman, Pearson, valamint Kappa teszt alapján vizsgáltuk. Emellett Kaplan-Meier görbéket és logisztikus regressziót is használtunk. A szenzitivitás és specificitás értékek is meghatározásra kerültek. Minden esetben $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikáns különbségnek.

Eredmények

Elemzéseink alapján a betahistin hatékony volt a rohamok csökkentésében, alkalmazásával a betegek kb. 70% rohammentessé volt tehető. Hosszútávú követés alapján, szignifikáns csökkenést okozott a „dizziness” ($p = 0,00031^*$) és a vertigo ($p < 0,0001^*$) gyakoriságában, valamint az időtartamukban ($p = 0,000098^*$), ugyanakkor az intenzitásukban nem ($p = 0,0887$). A p értékeket a One-Way ANOVA teszt alapján határoztuk meg. A tünetmentessé tételhez szükséges átlagos napi dózis $87,5 \text{ mg} \pm 27,2$ értéknek adódott, ugyanakkor statisztikailag nem volt összefüggés a betahistin dózisa és a terápia hatékonysága között. Emiatt lényeges, hogy a szükséges napi dózist minden beteg esetén egyénileg állítsuk be. A Kaplan-Meier görbe és a logisztikus regresszió alapján szignifikáns különbség volt látható a rohamgyakoriság tekintetében a kontrollcsoport és a kezelt betegek értékei között [$p = 0,01^*$; Odds ratio: 2,75 (95% CI: 1,068 – 4,442)]. A kombinált terápia (betahistin+piracetam) hatékonyságát szintén elemeztük, melynek hatására a rohamok szignifikánsan ritkábban

jelentek meg, összehasonlítva a monoterápiával [$p = 0,018^*$; Odds ratio: 4,9 (95% CI: 1,2 – 20,2)].

Az ITS kezelés hatékony volt a hallásesökkenés kezelésében. A legtöbb esetben (70,4%) a hallásprofilokban stagnálás volt detektálható, azonban egy kisebb csoport (13,5%) esetén javulást tapasztaltunk. Ebből a csoportból az összes beteg részesült ITS kezelésben, így logisztikus regresszió alapján igen erőteljesen szignifikáns eredményre jutottunk [$p < 0,001^*$; Odds ratio: 2,75 (95% CI: 1,068 – 4,442)]. Az ITS szédülésses rohamokra kifejtett hatását is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy kombinált kezelés (ITS+betahistin) esetén nem volt jobb eredmény regisztrálható, összevetve a monoterápiával kezelt betegekkel [$p = 0,972$; Odds ratio: 1,051 (95% CI: 0,065 – 16,89)].

ITG kezelésre 9 beteg esetén volt szükség, és hatékonyságával kapcsolatban megállapítottuk, hogy a szédülésses rohamok minden esetben megszűntek. Ugyanakkor lényeges, hogy a kezelés előtti és utáni PTA értékekben nem volt szignifikáns különbség detektálható. Amikor a hallásromlás előfordulását

összevetettük, szignifikáns különbség adódott a kezelt és a kontroll csoportok között [$p = 0,001^*$; Odds ratio: 0,141 (95% CI: 0,064 – 0,313)], és a Kaplan-Meier görbe alapján a hallásromlás a nem kezelt csoportban volt gyakoribb. A kezelt és a nem kezelt csoportok küszöbértékeit összevetve szignifikáns különbség nem adódott ($p = 0,84$, Mann-Whitney U teszt alapján).

A szédülésnaplók alapján a betegek a szédüléssel kapcsolatos epizódokat jelölték meg tízes skálán legdominánsabb ($5,38 \pm 2,06$ SD) tünetként, ezt követte a sorban a fülzúgás ($2,77 \pm 3,1$ SD), végül pedig a fejfájás ($2,77 \pm 3,1$ SD). Amikor a szédüléssel rohamokkal tarkított és az attól mentes rohamok erősségét összevetettük, szignifikáns különbség volt látható ($p = 0,001^*$, Mann-Whitney U teszt), arra utalva, hogy fejfájás társulása esetén a betegek nagyobb értékeket adtak meg. A vegetatív tünetek esetén a különbség még erőteljesebb volt ($p < 0,01^*$, Mann-Whitney U teszt).

A vizsgált populációban a betegek 44,8%-ánál társult hypertonia és 15,2%-uknál diabetes mellitus, 12 beteg esetén pedig mindkét társbetegség detektálható volt. Logisztikus regresszió alapján ugyan a hypertonia

szignifikánsan nem befolyásolta a szédüléssel rohamok előfordulásának gyakoriságát [$p = 0,02$; Odds ratio: 2,05 (95% CI: 1,1 – 3,7)], a Kaplan-Meier görbe alapján egyértelműen megfigyelhető volt erre vonatkozó tendencia, összehasonlítva a normotenzív betegek rohamrátájával. Emellett a hipertónia hatását alátámasztotta a magasabb szükséges napi betahistin dózis és az infúziós kúrák szükségességének nagyobb gyakorisága. Ugyanakkor szignifikáns összefüggést detektáltunk a tinnitusra kifejtett hatása szempontjából, ugyanis Khí négyzet próba alapján a hipertóniás betegek esetén ritkábbak voltak a fülzúgás mentes epizódok ($p = 0,013^*$). Halláromlás tekintetében magasabb küszöbértékeket mértünk a diabeteses betegek esetén, valamint ezen betegek kevésbé reagáltak az ITS kezelésre.

A kalorikus teszt és vHIT eredményeit elemeztük MD, BPPV és neuronitis vestibularis esetén is. MD-ben a CP% (Canal Paresis, Ívjáratparézis) 88,5%-ban kóros értéket adott, míg a GA% (Gain Aszimmetria) 65,3%-ban. Ugyanakkor a GA (Gain) paraméter csak egyetlen esetben esett kóros tartományba. A CP% ($p = 0,046^*$) és

GA% ($p = 0,029^*$) is szignifikánsan különbözött a kontrollcsoport értékeihez képest. Ugyanakkor a két metodika paraméterei között nem volt korreláció, amelyet a Kappa teszt értéke is alátámasztott ($\kappa = -0,311$). BPPV esetén a CP% nem volt gyakran kóros, de a GA% 63,2%-ban patológiás tartományba esett. A GA paraméter minden betegnél normál tartományba esett. Korreláció a paraméterek között ebben az esetben sem volt. Moderált összefüggés egyedül neuronitis vestibularis esetén volt látható, ($\kappa = 0,412$), és a CP% 96%-ban, a GA% 80%-ban, míg a GA 52%-ban volt kóros. ROC elemzés alapján a kalorikus teszt szenzitívebb, míg a vHIT specifikusabb minden eltérés esetén.

Következtetések

A szédülésnaplók alapján a legkifejezettebb tünet a forgó jellegű szédüléssel roham, ugyanakkor a kísérőtünetek (fejfájás, vegetatív tünetek) kezelése is lényeges. Gyakori társbetegségek, mint a hipertónia és a diabetes hatást fejtenek ki, a tünetekre és a kezelésre egyaránt. Ebből következik, hogy a társbetegségek

megfelelő kezelése is fontos a betegek életminősége szempontjából.

A betahistin hatékony volt a tünetek konzervatív kezelésében, segítségével a betegek 70%-a tünetmentessé volt tehető. Ugyanakkor lényeges, hogy a szükséges dózist minden beteg esetén egyedileg állítsuk be. A kombinált terápia előnyös hatását szintén alátámasztottuk.

Az ITS hatékony volt a halláscsökkenés progressziójának megelőzésében, és minden beteg, akinél javulás jelentkezett a hallásprofilban, részesült kezelésében. Ugyanakkor a szédüléssel rohamokra kifejtett hatása nem volt számottevő, összehasonlítva a kontrollcsoporttal.

Az ITG kezelés hatására a szédüléssel rohamok minden esetben megszűntek. Fontos szempont ugyanakkor az is, hogy nem volt nagyobb rizikó a halláscsökkenésre, mint amelyet a betegség progressziója okoz.

A vHIT és a kalorikus teszt eredményei alapján a GA érték mellett a GA% paramétert is figyelembe kell venni. Az enyhe korreláció, valamint a szenzitivitás és

specificitás értékek miatt a két teszt együttes alkalmazására van szükség. Egyik metodika sem alkalmazható önmagában szűrőeszközként.

A disszertációhoz kapcsolódó saját 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, Tamás L, Szirmai Á. (2019) Conservative Treatment Possibilities of Ménière's disease, Involving Vertigo Diaries. Ear Nose Throat J, 16: 145561319881838. (IF: 1,697)

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: 2401-2405.

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)

A disszertációtól független saját 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.

Kumulatív IF: 11,226