

# Gyorsulás és teljesítmény Vestibularis kihívások a mindennapokban

Doktori tézisek

**Dr. Tamás T. László**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Jarabin János András, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Vastagh Ildikó, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Benyó Zoltán, DSc., egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc., egyetemi tanár  
Dr. Folyovich András, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest  
2019

## **Bevezetés**

Gyorsulás és teljesítmény: vestibularis kihívások a mindennapokban címet adtam a munkámnak, mert úgy érzem, hogy az otoneurológia 21. századi kihívásai a fenti fogalmakkal kapcsolatosak. Amennyiben a diagnosztikai vizsgálatok gyorsak és hatékonyak, több szédülő betegen lehet segíteni. Az elmúlt évtizedben bevezetett új szédülésdiagnosztika metodikák [video-fej-impulzusteszt (vHIT) vizsgálat, vestibularisan kiváltott myogen potenciálok (VEMP) vizsgálata] segítségével ez a cél teljesíthető.

*Az alap kutatások háttere:*

A vestibuloocularis reflex (VOR) élettani feladata a gyors fejmozgások alatt a vizuálisan fixált környezeti tárgy képének stabilizációja a retina foveájában, mely a tárgykép éles látását szolgálja. A reflex működése alatt a szemek a fejfördítással azonos sebességgel ellenkező irányba mozognak. A VOR teljesítménye az alacsony és/vagy a magas frekvenciájú perifériás vestibularis működés területén kialakult károsodás esetén is csökkenhet. Az alacsony frekvenciájú ingerlésre adott vestibularis válasz kalorikus ingerléssel, a magas frekvenciájú ingerlésre adott vestibularis válasz a fej-impulzustesztel vizsgálható. A mindennapi életben gyakoriak a magas frekvenciájú

ingerlést jelentő gyors fejmozgások, ezért a fej-impulzusteszt vizsgálat kiemelkedő jelentőségű.

Akut féloldali vestibularis károsodás után a VOR magas frekvenciájú stimulációra adott működése csak az esetek körülbelül 50%-ában tér vissza. A VOR-működés visszatérésének elmaradása a betegek egyharmadában krónikus szédülés panaszával társul. A VOR regenerációjában elsősorban a non-lineáris vestibularis afferens pályák rehabilitációjának van nagy jelentősége.

#### *A klinikai kutatás háttere:*

A szédülő betegek körülbelül 25%-ának első vizsgálata a sürgősségi betegellátó osztályokon (SBO) történik. Az akut kezdetű, órák-napok óta folytonosan fennálló izolált szédüléssel járó esetekben a legfontosabb feladat a tartós egészségkárosodás veszélyét magában hordozó vertebrobasilaris (VB) területi stroke és a jóindulatú vestibularis neuritis elkülönítése. Nemzetközi adatok szerint az izolált szédülés tüneteivel jelentkező VB stroke-ok 35%-át, az izolált szédüléssel jelentkező VB tranziens ischaemiás attackok (TIA) 90%-át tévesen diagnosztizálják az SBO-okon. A téves diagnózisok miatt elveszíthetjük a korai másodlagos stroke-megelőzés lehetőségét és a tünetek

progressziója esetén, monitorizálás hiányában a kórfolyamat halálos kimenetelű is lehet.

### **Célkitűzések**

Kutatásom során három fő célkitűzést jelöltem meg: a VOR non-lineáris és lineáris pályáival kapcsolatos *alapkutatást*, a sürgősségi szédüléssel kapcsolatos *klinikai kutatást*, illetve - mivel adatgyűjtéseim során számos világhírű magyar vestibularis kutató munkásságával találkoztam, - *orvostörténeti kutatást* terveztem.

Kérdéseim az *alapkutatás* során a következők voltak:

1. Ingerelhetők-e a félkörös ívjáratok egyidejűleg magas és alacsony frekvenciájú ingerléssel, és képes-e befolyásolni az alacsony frekvenciájú ingerlés (kalorizáció) a magas frekvenciájú inger (fej-impulzus) által kiváltott vestibularis választ?
2. Megszűnteti-e az akut vestibularis aszimmetria a szemek konvergenciája által mediált gain-növekedést?

A *klinikai kutatás* során a célkitűzés a szemmozgások analízisében és az akut halláscsökkenés detektálásán alapuló új, ágy melletti diagnosztikai módszer hatékonyságának vizsgálata volt egy prospektív tanulmány segítségével akut vestibularis szind-

rómával (AVS) diagnosztizált betegek között. Az új vizsgálati módszer neve H.I.N.T.S. plusz. A teszt egy mozaikszó, amely a következő vizsgálatok rövidítését jelenti: Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew; a plusz toldalék pedig a hallás vizsgálatára utal.

Kérdéseim a *klinikai kutatás* során a következők voltak:

1. AVS-val diagnosztizált betegek között milyen a centrális és a perifériás vestibularis eredet aránya a győri SBO-on betegágy mellett fizikális módszerrel és eszközös módszerrel kivitelezett H.I.N.T.S. plusz teszt esetén?
2. Javítja-e a szemmozgások műszeres detektálása az AVS diagnosztika hatékonyságát a SBO-on?
3. A VB stroke kizárása céljából végzett sürgősségi natív kóponya CT vizsgálatok hány százaléka pozitív eredményű és segítséget nyújt-e a szédülés diagnosztikájában a SBO-on?
4. A VB stroke-ok hány százaléka jelentkezik izolált szédüléssel, neurológiai kísérő tünetek nélkül a SBO-on?
5. A betegeink hány százalékában álpozitív az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat a SBO-on?
6. Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat az AVS-k hány százalékában diagnosztizált a SBO-on akut féloldali kom-

binált cochleovestibularis léziót és segít-e ebben az esetben az AVS etiológiájának az eldöntésében?

*Orvostörténeti kutatásaim* során Hőgyesnek a VOR-ral, Báránynak a kalorizációval és Halmágyinak a fej-impulzustesztrel kapcsolatos kísérleti módszereit és következtetéseit kutatom.

### **Módszerek**

A lineáris és non-lineáris afferens pályák működésének vizsgálata két vestibularis teszt, a kalorikus ingerlés és a fej-impulzusteszt kombinációjával történt.

*Az alapkutatás első kérdésének megválaszolása céljából a következő kísérletet végeztük:*

Hideg (24, 27, 30°C) és meleg (44°C) vizes kalorikus ingerlést végeztünk hét egészséges alany (3 nő, 4 férfi, átlag életkor 37 év, életkori tartomány: 19-51 év) bal fülén a laterális ívjárat megközelítőleg vertikális és horizontális pozíciójában. A kalorikus ingerlés előtt és után fej-impulzusteszt mérést végeztünk a laterális ívjárat síkjában video-fej-impulzus szemüveg (ICS Impulse<sup>®</sup>, GN Otometrics, Taastrup, Denmark) segítségével. Az 1 perces kalorikus irrigációt követően 5-5 nagy gyorsulású fej-impulzust alkalmaztunk 30 másodpercig random jobbra és balra a horizontális félkörös ívjáratok vertikális pozíciójában. Ezt a protokollt 150 másodpercig végeztük 5 alkalommal 5

blokkban. Ezt követően a teljes kísérleti protokollt megismételtük a laterális félkörös ívjáratok horizontális pozíciójában. A fej- és szemsebesség adatait Matlab fájlba exportáltuk (The MathWorks, Natick, MA). A mért átlaggain-értékeket non-parametrikus, egy irányú varianciaanalízissel, Friedmann teszttel és Dunn poszt teszt használatával hasonlítottuk össze.

*Az alap kutatás második kérdésének megválaszolása céljából a következő kísérleti tervet állítottuk fel:*

Kilenc egészséges személyt vontunk be a vizsgálatba (4 nő, 5 férfi, átlagéletkor 32 év, életkori tartomány: 18-51 év). Az előző kísérlet során használt video-fejimpulzus szemüveggel fejimpulzusteszt vizsgálatot végeztünk a laterális ívjárat síkjában. A baseline fej-impulzusteszt vizsgálatot és a kalorikus ingerlést a laterális ívjárat vertikális pozíciójában végeztük el és a tekintési célpontokat a fej hátrahajtott pozíciójában a szemektől 120 cm illetve 15 cm távolságra helyeztük el. A jobb fület 24 °C hőmérsékletű vízzel kalorikusan ingereltük 40 másodpercig. A baseline mérés és a kalorizációt követő 30 másodperc (tehát a kumulációs fázis) alatt három-négy váratlan, nagysebességű fejimpulzust alkalmaztunk jobbra és balra. Hat-nyolc fejimpulzust követően a tekintési távolságot változtattuk. A fej- és szemsebesség adatait Matlab fájlba exportáltuk. Az adatcsopor-

tokat non-paraméteres ANOVA, Friedmann teszt és Dunn poszt teszt használatával hasonlítottuk össze.

*A klinikai kutatás kérdéseinek megválaszolás céljából a következő klinikai vizsgálatot terveztük:*

A győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Sürgősségi Osztályán AVS-val jelentkező 125 páciensnél (62 nő, 63 férfi, átlagéletkor 53 év) 2016. március 1. és 2017. március 1. között natív koponya CT vizsgálatot követően az ágy melletti műszer nélküli és kvantitatív, műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálatot végeztünk az alap kutatás kísérleteinél használt video-fejimpulzus szemüveg és tisztahang-küszöb audiometriai vizsgálat segítségével (Interacustics A/S DK 5610Assens, version DA931). Az AVS diagnosztikus kritériumai a következők voltak: 24 órán túl fennálló, nystagmussal kísért szédülés, hányinger és/vagy hányás, járásbizonytalanság, fejmozgásokra fokozódó panaszok. Izolált AVS-t véleményeztünk, ha a betegnek a nystagmuson kívül egyéb neurológiai kísérőtünete nem volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a műszeres H.I.N.T.S. plusz vizsgálat centrális AVS-ra utalt, további képalkotó vizsgálatokra került sor. Koponya MRI és MR angiográfiás vizsgálatot, és/vagy artéria vertebrális Doppler ultrahang vizsgálatot végeztünk.



## Eredmények

*Az alap kutatás 1. kísérletének az eredményei:*

- A hideg vizes ingerlés (24 °C) szignifikánsan ( $p \leq 0.001$ ) csökkentette az ipszilaterális fej-impulzusok rVOR gain értékeit a horizontális ívjáratok vertikális pozíciójában.
- A kontralaterális fej-impulzusok rVOR gain értékét nem befolyásolta szignifikánsan a hideg vizes ingerlés a horizontális ívjáratok vertikális pozíciójában.
- Egyik oldalra történő fej-impulzusteszt rVOR gain értékeit sem befolyásolta az ipszilaterális meleg vizes (44 °C) kalorikus ingerlés a horizontális ívjáratok vertikális pozíciójában.
- A laterális félkörös ívjárat horizontális pozíciójában a hideg illetve meleg vizes ingerlésnek nem volt hatása a rVOR gain-re.

*Az alap kutatás 2. kísérletének az eredményei:*

- Mindkét oldali fej-impulzusok során magasan szignifikáns különbség volt ( $p \leq 0.001$ ) a távoli tekintés és a közeli tekintés VOR gain értékei között. Konvergenciában a jobb oldali fej-impulzusok gain értéke 27,7 %-ra nőtt.
- A jobb fül hideg vizes kalorikus ingerlését követően magasan szignifikáns különbséget ( $p \leq 0.001$ ) észleltünk távoli

tekintés esetén a baseline és a kalorikus ingerlést követően a jobb oldali impulzusok VOR gain értékei között (a kalorizáció átlagban 1-ről a gain átlag értékeket 0,67-re csökkentette). Bal oldali impulzusok tekintetében nem volt különbség.

- Magasan szignifikáns különbséget ( $p \leq 0.001$ ) észleltünk a távoli és a közeli VOR gain értékek között jobbra irányuló fej-impulzusok esetén (konvergenciában 22%-os növekedés). Balra irányuló fej-impulzusok során is szignifikáns VOR gain különbséget észleltünk a távoli és a közeli célpontok esetén.
- A baseline és a kalorikus ingerést követő konvergencia által okozott gain növekedés mértékében a jobbra irányuló fej-impulzusok során nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni, az átlagos változás ( $\pm$ SD) a baseline mérés alatt 27,7% ( $\pm$  13,2), a kalorikus ingerlést követően 22,2% ( $\pm$  18.2) volt.

*A klinikai kutatás vizsgálatának az eredményei:*

- Az eszköz nélküli H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal az AVS-ák 58%-a perifériás, 42%-a centrális eredetűnek bizonyult a győri SBO-on.

- Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat a perifériás AVS-ák arányát 69 %-ra, a centrális AVS-ák arányát 31 %-ra módosította.
- A sürgősségi vizsgálatok során AVS esetén elvégzett natív koponya CT vizsgálatok csak 4,8%-a diagnosztizált ischaemiás VB stroke-ot a győri SBO-on.
- A győri SBO-on az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal felfedezett VB stroke-ok 61,5%-a izolált szédüléssel, neurológiai kísérő tünetek nélkül jelentkezett.
- A győri SBO-on az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal VB stroke-nak diagnosztizált eseteink 15,7%-a álpozitív volt, mivel az utánkövetés során benignus kórképekre derült fény.
- A győri SBO-on az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat az AVS-ák 9%-ában diagnosztizált féloldali kombinált cochleovestibularis léziót és nem nyújtott segítséget az AVS etiológiájának eldöntésében.

*Az orvos történeti kutatás eredményei:*

1. Annak ellenére, hogy az irodalmi és történeti forrásokban a szédüléssel, mint tünettől kapcsolatban számos adatot találunk, csak a 19. század úttörő kutatóinak (Flourens, Ménière, Breuer, és mások) munkássága révén vált nyil-

vánvalóvá, hogy a szédülés a belsőfül károsodása miatt is kialakulhat.

2. A VOR első leírója 1884-ben Högyes Endre volt, Szentágothai János pedig korának tudományos színvonalán 1952-ben igazolta Högyes kísérleti eredményeinek a helyességét.
3. Bárány Róbert 1906-ban közölte a kalorikus reakciót, amely több mint 100 éve nélkülözhetetlen a vestibularis diagnosztikában.
4. Halmágyi és munkatársai 1988-ban a fej-impulzustesztet, 1992-ben a vestibularisan kiváltott myogén potenciálok vizsgálatát írták le, ezáltal megnyílt a lehetőség a labyrinthus végkészülékeinek egymástól független, precíziós vizsgálatára.

## **Következtetések**

### ***Az alapkutatás konklúziói a következők:***

1. Az első kísérlet eredményei azt igazolták, hogy egészséges egyéneknél az ívjáratok végkészülékei egy időben ingerelhetők magas és alacsony frekvenciájú ingerekkel és alacsony frekvenciájú ingerléssel csökkenthető a rVOR gain értéke. Ezért úgy véljük, hogy a két alapvető vestibularis teszt kombinációjával hideg vizes ingerlés se-

gítségével patológiás fej-impulzustesztet tudunk modellezni.

2. A második kísérlet eredményei azt igazolták, hogy egészséges egyéneknél az alacsony frekvenciájú hideg vizes kalorikus ingerléssel létrehozott akut vestibularis aszimmetria nem szünteti meg a konvergáló szemállásban kimutatható rVOR gain növekedést. Következésképpen, a hideg vizes kalorikus ingerlés nem befolyásolja a non-lineáris/fázisos afferens pályák működését. Az a tény, hogy az alacsony frekvenciájú akut vestibularis működéscsökkenés ellenére a rVOR gain érték növelhető konvergenciában, aláhúzza az optokinetikus tréning fontosságát a vestibularis rehabilitációban.

***A klinikai kutatás konklúziói a következők voltak:***

1. A győri SBO-on perifériás neuronitis vestibularis kórkép esetén is gyakran indikálnak koponya CT vizsgálatokat.
2. Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal felderített VB stroke-ok több, mint egynegyedét a CT vizsgálatok nem detektálták és a VB stroke-ok csaknem 2/3-a izolált szédüléssel jelentkezett. A negatív CT lelet és az oculomotoros tesztek nélküli neurológiai vizsgálat hibás diagnosztikai döntésekhez vezethet.

3. Az ágy melletti és az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálat a potenciálisan életveszélyes centrális kórképek kiszűrésével javította a diagnosztikus pontosságot.
4. A diagnosztikus hatékonyság növelhető volt az eszközös H.I.N.T.S. plusz módszer alkalmazásával.
5. Az eszközös H.I.N.T.S. plusz vizsgálattal VB stroke-nak diagnosztizált álpozitív esetek előfordultak, azonban a vizsgálat álpozitivitása nem járt az egészségi állapot romlásának kockázatával.
6. Akut izolált féloldali cochleovestibularis lézió esetében az etiológiát sem a H.I.N.T.S. plusz, sem a képkötő vizsgálat nem tudta pontosan megállapítani. A betegbiztonságot fokozza, ha ezeket az eseteket belsőfül ischaemiának tekintjük és ennek megfelelő kivizsgálásban részesítjük.

***Az orvostörténeti kutatás konklúziója:***

Az otoneurológiai fejlődésének a mérföldkövei voltak Hógyes, Bárány és Halmágyi felfedezései, mivel a diagnosztika szempontjából alapvető jelentőségű VOR alacsony és magas frekvenciájú működéscsökkenésének a detektálását tették lehetővé.

## **Saját publikációk jegyzéke**

### *A disszertációhoz kapcsolódó saját közlemények*

1. Tamás TL, Tompos T, Garai T, Szirmai Á. (2015) Új vizsgálóeljárások az otoneurológiában. Fül-orr-gégegyógyászat, 61: 49-53.
2. Tamás TL, Tompos T, Garai T, Szirmai Á. (2015) A belsőfül vesztibuláris végkészülékeinek objektív vizsgálatával szerzett tapasztalataink. Fül-orr-gégegyógyászat, 61: 54-58.
3. Tamás TL, Weber KP, Bockisch CJ, Straumann D, Lasker DM, Büki B, Tarnutzer AA, (2016) Cold Thermal Irrigation Decreases the Ipsilateral Gain of the Vestibulo-Ocular Reflex. Ear Hear, 38: 193-199.  
IF: 3,120
4. Tamás TL, Garai T, Tompos T, Szirmai Á. (2016) Szédülés vizsgálata a sürgősségi osztályon: új, ágy melletti diagnosztikai eljárások. Orv Hetil, 157: 403-409.
5. Tamás TL, Mike A. (2017): Izolált szédülést okozó hátsó skála stroke-ok sürgősségi diagnosztikája. Magyar Mentésügy, 31: 23-29.
6. Tamás TL, Garai T, Király I, Mike A, Nagy Cs, Paukovics Á, Schmidt P, Szatmári F, Tompos T, Vadvári Á, Szirmai Á.

(2017) Az akut vestibularis szindróma sürgősségi diagnosztikájával szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 158: 2029-2040.

IF:0,322

7. Tamás TL, Lundberg YW, Büki B. (2018) Vergence increases the gain of the human angular vestibulo-ocular reflex during peripheral hyposensitivity elicited by cold thermal irrigation. J Vestib Res, 27: 265-270.

IF: 2,865

*A disszertációtól független saját közlemények*

1. Tamás TL, Pellek S, Zemplén B. (2001) Tapasztalataink glotto-subglotticus tumorok radikális műtéteinél végzett paratrachealis és felső mediastinalis blockdissectiókkal.

Fül-orr-gégegyógyászat, 47: 32-36.

Összesített IF: 6,307