

Choroba Ménière'a – patogeneza, diagnostyka, niechirurgiczne metody leczenia i kontrowersje. Praca przeglądowa

Meniere's disease – pathogenesis, diagnosis, non-surgical treatment possibilities and related controversies. Review

Barbara Rusinowska^{A-F}

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Lublin

Wkład autorów:

- A Projekt badania
- B Gromadzenie danych
- C Analiza danych
- D Interpretacja danych
- E Przygotowanie pracy
- F Przegląd literatury
- G Gromadzenie funduszy

Streszczenie

Choroba Ménière'a, zwana także wodniakiem błędnika bądź wodniakiem endolimfatycznym, to choroba przewlekła charakteryzująca się tetradą objawów – zawrotami głowy, szumami usznymi, postępującym upośledzeniem słuchu i uczuciem pełności w dotkniętym uchu. Występuje z częstością 50–200 na 100 000 dorosłych, z większym odsetkiem u kobiet. Choć choroba została opisana i powiązana z uszkodzeniem ucha wewnętrznego już w 1861 r. przez francuskiego lekarza Prospera Ménière'a, to jej etiologia wciąż nie jest do końca poznana. Znane są przypadki rodzinnego występowania choroby, jednak u większości osób zaburzenie to pojawia się w sposób sporadyczny. Przypuszcza się, że na wystąpienie patologii mogą składać się czynniki genetyczne i środowiskowe. Według licznych badań naukowych do potencjalnych przyczyn można zaliczyć: mutacje genetyczne, zaburzenia autoimmunologiczne, zaburzenia hormonalne i choroby wirusowe.

Dotychczas nie osiągnięto międzynarodowego konsensusu w sprawie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w chorobie Ménière'a, co jest źródłem kontrowersji. W diagnostyce i prognostyce choroby Ménière'a dużą rolę odgrywa audiometria tonalna, jednak mogą być także stosowane takie badania jak: wideonystagmografia, test fotela obrotowego, test przedsionkowych miogennych potencjałów wywołanych, posturografia, vHIT, elektrokochleografia, a coraz większe znaczenie mają badania obrazowe rezonansem magnetycznym, w tym MRI 3D FLAIR. Istnieje kilka różnych algorytmów postępowania w leczeniu choroby Ménière'a. W ostrych atakach choroby Ménière'a zastosować można leki przeciw zawrotom głowy (leki przeciwhistaminowe, benzodiazepiny, leki przeciwcholinergiczne) i środki przeciwwymiotne (metoklopramid i domperidon). W przewlekłej terapii i prewencji ważne jest zastosowanie odpowiedniej diety uwzględniającej większą podaż wody oraz ograniczenie spożycia soli, kofeiny i alkoholu, a także zastosowanie rehabilitacji przedsionkowej i słuchowej. W farmakoterapii wiele schematów uwzględnia także stosowanie batahistyny, diuretyków oraz dobieńkowych iniekcji sterydów i gentamycyny. W przypadku braku powodzenia leczenia farmakologicznego jako ostatni rzut można rozważyć leczenie chirurgiczne – labirynektomię i neurektomię przedsionkową. Niektóre zalecenia uwzględniają też terapię PPT, jednak wymaga ona dalszych badań w celu potwierdzenia swojej skuteczności. W pracy przedstawiono patogenezę, diagnostykę i niechirurgiczne możliwości leczenia choroby Ménière'a, a także kontrowersje związane z tymi obszarami.

Słowa kluczowe: patogeneza • leczenie • przyczyny • kontrowersje • choroba Ménière'a • wodniak endolimfatyczny

Abstract

Meniere's disease, also known as endolymphatic hydrocele, is a chronic disease characterized by a tetrad of symptoms – dizziness, tinnitus, progressive hearing loss and a feeling of fullness in the affected ear. It affects 50–200 per 100,000 adults, with a higher percentage in women. Although the disease was defined and related to inner ear damage in 1861 by the French physician Prosper Meniere, the etiology of Meniere's disease is still not fully understood. There are known cases of the family history of the disease but in most people the disorder appears occasionally. It is suspected that genetic and environmental factors may contribute to the

Autor korespondencyjny: Barbara Rusinowska, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin; email: rusinowskabara4@gmail.com

occurrence of pathology. According to numerous scientific studies potential causes include genetic mutations, autoimmune disorders, hormonal disorders and viral diseases.

So far, no international consensus has been reached on the diagnostic and therapeutic management of Meniere's disease, which is a source of controversy. In the diagnosis and prognosis of Meniere's disease an important role is played by tonal audiometry, but also videonystagmography, the chair test, the vestibular evoked myogenic potential test, posturography, video head impulse test and electrocochleography may be used. Increasingly important in diagnosis of that pathology are imaging tests, especially MRI 3D FLAIR. There are several different management algorithms for the treatment of Meniere's. In acute attacks of Meniere's disease, anti-vertigo drugs (antihistamines, benzodiazepines, anticholinergics) and antiemetics (metoclopramide and domperidone) can be used. In chronic therapy and preventively according to recommendations it is important to use an appropriate diet that includes limiting the consumption of salt, caffeine, alcohol and drinking more amount of water as well as the use of vestibular and auditory rehabilitation. In pharmacotherapy, many algorithms also include the use of bathistine, diuretics and intratympanic injections of steroids and gentamicin. If pharmacological treatment is unsuccessful, the last option may be surgical treatment – labyrinthectomy and atrial neurectomy. Some recommendations also include PPT (positive pressure therapy) but it requires further research to confirm its effectiveness. Here we present the pathogenesis, diagnostic methods and non-surgical treatment options for Meniere's disease and the related controversies. **Key words:** pathogenesis • treatment • causes • controversies • Meniere's disease • endolymphatic hydrocele

Wykaz skrótów

Skrót	Rozwinięcie skrótu	Znaczenie skrótu w języku polskim
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery	Amerykańska Akademia Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi
AAO-HNSF	American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation	Fundacja Amerykańskiej Akademii Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi
AQP	aquaporin	akwaporyny
CM	cochlear microphonics	mikrofoniki ślimaka
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>	wirus cytomegalii
cVEMP	cervical vestibular evoked myogenic potential	szyjne przedsionkowe miogenne potencjały wywołane
DHI	<i>Dizziness Handicap Inventory</i>	kwestionariusz niepełnosprawności spowodowanej przez zawroty głowy lub zaburzenia równowagi
EAONO	European Academy of Otolology and Neurotology	Europejska Akademia Otolologii i Neurotologii
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>	wirus Epsteina-Barra
ECoG	electrocochleography	elektrokochleografia
FDA	Food and Drug Administration	Agencja ds. Żywności i Leków
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>	wirus opryszczki zwykłej
MRI	magnetic resonance imaging	rezonans magnetyczny
MRI 3D FLAIR	three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery	–
oVEMP	ocular vestibular-evoked myogenic potential	oczne przedsionkowe miogenne potencjały wywołane
PPT	positive pressure therapy	–
SP	summing potential	potencjał sumacyjny
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>	Wizualna Skala Analogowa
VEMP	vestibular evoked myogenic potentials	przedsionkowe miogenne potencjały wywołane
vHIT	video head impulse test	–
VNG	videonystagmography	wideonystagmografia
VP	vasopressin	wazopresyna
VOR	vestibulo-ocular reflex	odruch przedsionkowo-oczny
VZV	<i>Varicella zoster virus</i>	wirus ospy wietrznej i półpaśca

Wprowadzenie

Choroba Ménière'a, inaczej wodniak błędnika bądź wodniak endolimfatyczny, to rzadkie przewlekłe zaburzenie obwodowego narządu przedsionkowo-ślimakowego charakteryzujące się czterema cechami klinicznymi: zawrotami głowy, szumami usznymi, postępującym upośledzeniem słuchu typu odbiorczego i uczuciem pełności w dotkniętym zaburzeniem uchu [1,2,3]. Choroba została opisana i powiązana z uszkodzeniem ucha wewnętrznego już w 1861 r. przez francuskiego lekarza Prospera Ménière'a [4]. Zaburzenie występuje z częstością 50–200 na 100 000 dorosłych, częściej u kobiet. Objawy choroby Ménière'a zazwyczaj pojawiają się od 4. do 6. dekady życia, ze szczytem w wieku 40–50 lat. Mniej niż 3% przypadków choroby dotyka osoby poniżej 18 roku życia [1,3]. Zajęcie obustronne obserwowane jest u 10% do nawet 50% pacjentów [5].

Obraz kliniczny choroby Ménière'a jest bardzo zmienny – u niektórych pacjentów mogą dominować zaburzenia audiologiczne, u innych przedsionkowe bądź oba komponenty. Głównym narzędziem diagnostycznym są kryteria ustanowione w 2015 r. przez Europejską Akademię Otologii i Neurologii (EAONO), Komitet Klasyfikacyjny Towarzystwa Bárányego, Japońskie Towarzystwo Badań Równowagi, Komitet Równowagi Amerykańskiej Akademii Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi (AAO-HNS) oraz Koreańskie Towarzystwo Równowagi. Według tych kryteriów pewne rozpoznanie choroby Ménière'a stawiane jest przy wystąpieniu dwóch lub więcej spontanicznych epizodów zawrotów głowy, z których każdy trwa od 20 minut do 12 godzin, udokumentowanym audiometrycznie niedosłuchu neurosensorycznym o niskiej lub średniej częstotliwości (określonym przed, w trakcie lub po wystąpieniu incydentu) w dotkniętym uchu, zmiennych objawach słuchowych – utrata słuchu, szum w uszach, uczucie pełności (ucisku) w uchu dotkniętym i przy braku innej diagnozy zaburzeń przedsionkowych. Z kolei prawdopodobne rozpoznanie choroby Ménière'a występuje przy pojawieniu się dwóch lub więcej spontanicznych epizodów zawrotów głowy (każdy trwający od 20 minut do 24 godzin), zmiennych objawach słuchowych – utrata słuchu, szum w uszach, uczucie pełności w dotkniętym uchu i braku innej diagnozy zaburzenia przedsionkowego [5].

Jedną z postaci choroby Ménière'a jest zespół Lermoyeza. W tym zespole pierwszy atak zawrotów głowy może być poprzedzony utratą słuchu i szumem usznym o miesiąc lub nawet lata – odwrotnie niż w postaci klasycznej choroby Ménière'a. W tym wariantcie słuch po lub już podczas zawrotów głowy ulega poprawie [6,7].

Patofizjologia i postępowanie diagnostyczne

Dokładna przyczyna choroby Ménière'a nie jest do końca poznana. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem epizodycznych objawów w tej patologii jest powstanie wodniaka endolimfatycznego w błędniku błoniastym. Teoria Schuknechta zakłada pęknięcie błony Reissnera w wyniku rozdęcia przestrzeni endolimfy [1]. W wyniku tego komórki rzęsate ślimaka i nerw przedsionkowo-ślimakowy są narażone na działanie endolimfy, co powoduje cykliczne zawroty głowy i pogorszenie słyszenia. Inne potencjalne

mechanizmy powstania obrzęku limfatycznego to: nadmierna produkcją endolimfy, zmniejszona resorpcja endolimfy, zmiany w wydzielaniu worka endolimfatycznego oraz zmieniona funkcja immunologiczna worka endolimfatycznego. Z badań wynika, że wodniak endolimfatyczny jest obecny u większości pacjentów z chorobą Ménière'a, natomiast nie wszyscy pacjenci z wodniakiem endolimfatycznym są dotknięci chorobą Ménière'a, stąd teoria, że sama obecność wodniaka nie powoduje rozwinięcia się choroby Ménière'a [1,8,9].

Przebieg choroby Ménière'a jest nieprzewidywalny. Zazwyczaj pierwszymi objawami są: nagle zawroty głowy, jednostronny ubytek słuchu, szum w uszach i uczucie pełności w uchu. Zawrotom często mogą towarzyszyć nudności i uporczywe wymioty. Możliwe jest wystąpienie dodatkowo zaburzeń równowagi, które mogą wzmacniać niepokój chorego. Osoby dotknięte chorobą najczęściej mają problemy ze słyszeniem niskich częstotliwości lub kombinacji wysokich i niskich częstotliwości. Typowy słuch mogą osiągać w zakresie średnich częstotliwości. Problemy z równowagą u pacjentów występują zwykle podczas ataków, jednak u niektórych osób zaburzenie to może być ciągłe. W skali roku liczba ataków może wahać się od 6 do nawet 11, ale na przestrzeni lat ich liczba może rosnąć lub spadać. Okres remisji może trwać od kilku miesięcy do kilku lat. W późnym stadium choroby często dochodzi do intensyfikacji szumów usznych i znacznego ubytku słuchu, a także trwałego uszkodzenia narządu równowagi [1,9–11]. Część pacjentów rozwija obustronną chorobę Ménière'a. Badania Clemmens i wsp. nad różnicami epidemiologicznymi wśród pacjentów z jedno- i obustronną chorobą Ménière'a, na podstawie badań audiologicznych, radiologicznych i immunologicznych, wykazały większą częstość występowania migreny i rodzinną historię choroby u pacjentów z obustronną patologią [12].

Przyjmuje się, że podłożem choroby Ménière'a są czynniki genetyczne i środowiskowe. Znane są też przypadki rodzinnego występowania choroby – stąd przesłanki o możliwości dziedziczenia choroby Ménière'a [6]. Jednak u większości pacjentów chorobę uważa się za sporadyczną z uwagi na brak związku z wywiadem rodzinnym (tzw. charakter sporadyczny choroby). Mimo różnicy podłoża choroby Ménière'a, charakter kliniczny pozostaje niezmienny [6,13].

Usami i wsp. przeprowadzili analizę genetyczną u osób z rodzin dotkniętych chorobą Ménière'a i zidentyfikowali mutacje genu *COCH* (14q12-q13), dlatego uważa się, że zmiana ta może być odpowiedzialna za niedosłuch dziedziczony autosomalnie dominująco z objawami przedsionkowymi u większości pacjentów, jednak pozostaje bez związku z niedosłuchem bez dysfunkcji przedsionkowej lub sporadycznej choroby Ménière'a [13]. Według Gallego-Martinez i wsp. podłożo genetyczne choroby Ménière'a może być uwarunkowane poligenowo [14]. Problemem jest złożoność mutacji w pojedynczych przypadkach rodzin – w przypadku jednej z rodzin opisano mutacje: *FAM136A*, *DTNA*, *PRKCB*, *SEMA3D* i *DPT*. Zmiany sensu genu *OTOG* zgłoszono w 33% przypadków choroby występującej rodzinnie. Z kolei w sporadycznym wariantcie wyodrębniono wiele rzadkich wariantów w kilku genach *SNHL* (*GJB2*, *USH1G*, *SLC26A4*, *ESRRB* i *CLDN14*), a także w genach sygnalizacji przewodnictwa

aksonów (*NTN4* i *NOX3*) [14]. Analiza publikacji dokonana przez Szyftera i wsp. pokazała, że za ubytek słuchu w chorobie Ménière'a może odpowiadać mutacja genów *COCH*, *MYO7A*, *POU4F3*, *GRHL2* i *GLIC5* (warunkowana dziedziczeniem autosomalnym recesywnym lub dominującym). Badacze zauważyli, że mutacja genu *P51S* (Pro-Ser) jest odpowiedzialna za postępującą utratę słuchu typu odbiorczego w sposób autosomalny dominujący. Inne badania sugerują, że ciężkość choroby jest powiązana z polimorfizmem *SLC44A2*. Z kolei gen *KCNE* wydaje się nie mieć znaczenia w patogenezie choroby Ménière'a (co było sugerowane przez innych badaczy) [15].

Chiarella i wsp. przedstawili możliwe tło autoimmunologiczne patologii. Dowodem na prawdziwość tych przypuszczeń są wykryte autooprzeciwiacila i kompleksy immunologiczne krążące w surowicy niektórych pacjentów. Patogeneza może także wiązać się z limfoidalną fosfatazą białkową hamującą odpowiedź limfocytów T u osób z obustronnym niedosłuchem. Chiarella zauważyła również, że u pacjentów z chorobą Ménière'a obserwuje się większą częstość występowania chorób autoimmunologicznych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Odkrycia naukowców wydają się potwierdzać rolę reakcji zapalnej w patogenezie zaburzenia. Dodatkowo badacze widzą potencjał zestawu białek osocza, które mogłyby być wykorzystane jako biomarkery i jako wskaźnik zaawansowania choroby Ménière'a [16].

Przeprowadzono wiele badań nad korelacją pomiędzy infekcjami wirusowymi a występowaniem choroby Ménière'a. Dean i wsp. wykazali większą zachorowalność na chorobę Ménière'a w przypadku zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), natomiast nie ma istotnych dowodów na powiązanie tej patologii z zakażeniem: wirusem opryszczki zwykłej (HSV typ 1 i 2), wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) lub wirusem Epsteina–Barra (EBV) [17]. Gacek i wsp. opisali jednak przypadki pacjentów z chorobą Ménière'a z krótką historią chorobową zainfekowanych wirusem z grupy *herpes*, którzy odzyskali słuch i kontrolę nad zawrotami głowy po terapii lekami antywirusowymi, co wiązało się prawdopodobnie z usunięciem kwasu nukleinowego wirusa z organizmu chorych. Jednakże terapia ta nie przyniosła pożądanych efektów u pacjentów z długoletnim przebiegiem choroby, a u niektórych spowodowała wręcz pogorszenie słuchu [18].

Badano też związek zaburzeń hormonalnych z występowaniem choroby Ménière'a. Takeda i wsp. przeprowadzili badania nad zaburzeniem regulacji układu VP-AQP2 w płynie ucha wewnętrznego w chorobie Ménière'a. Badania wykazały podwyższenie stężenia wazopresyny (VP) u większości osób z chorobą Ménière'a, a także wzrost jej poziomu w trakcie ataku choroby, co może mieć związek z patogenezą tworzenia obrzęku w patologii. Naukowcy zauważyli, że objętość przedziału endolimfatycznego jest zależna od aktywności układu VP-AQP2 w uchu wewnętrznym, a ekspresja białek i mRNA receptora akwaporyny-2 i wazopresyny typu 2 ulega ekspresji w prążku naczyńowym ślimaka i nabłonku worka śródlimfatycznego [19]. Natomiast Qin i wsp. zbadali polimorfizm genu receptora histaminowego H4 (HRH4 rs77485247) jako czynnika choroby Ménière'a,

ponieważ wiele dowodów naukowych wskazuje na rolę cytokin w patogenezie tego zaburzenia, a ekspresja receptorów H4 jest prezentowana na komórkach jądrzastych krwi obwodowej. Badania kliniczne wykazały podwyższone stężenia TNF- α i IL-1 β w komórkach jądrzastych krwi obwodowej u pacjentów dotkniętych chorobą Ménière'a. Ponadto wykazana skuteczność selektywnych antagonistów receptora H4 na zwierzętach może potwierdzać rolę polimorfizmu HRH4 rs77485247 w patogenezie patologii. Badacze zaznaczyli, że wyniki te powinny skłaniać do dalszych badań nad terapią farmakologiczną choroby Ménière'a, żeby w przyszłości móc zastąpić stosowaną obecnie betahistynę w monoterapii [20].

W diagnostyce choroby Ménière'a bierze się pod uwagę badania słuchu i równowagi. Stosowane są testy oceniające funkcję ucha wewnętrznego: audiometria tonalna, wideonystagmografia (VNG), test fotela obrotowego, test przedsionkowych miogennych potencjałów wywołanych (VEMP), posturografia, vHIT, elektrokochleografia (ECoG). Dodatkowo w celu wykluczenia innych zaburzeń można wykonać badania krwi i badania obrazowe (MRI) [11]. Kontrowersyjne są jednak rozbieżności w podejściu towarzystw naukowych do wartości metod diagnostycznych stosowanych w chorobie Ménière'a, zwłaszcza zastosowania elektrokochleografii i testów oceniających czynność przedsionka.

AAO-HNS w diagnostyce choroby zdecydowanie zaleca przeprowadzanie audiometrii tonalnej. Testy czynności przedsionka (elektrokochleografia), choć występują w schemacie diagnostycznym towarzystwa naukowego, nie są konieczne do postawienia diagnozy i nie powinny być stosowane rutynowo. Dodatkowo, zdaniem AAO-HNS, można rozważyć wykonanie MRI [42]. Zalecenia Japońskiego Towarzystwa Badań Równowagi dotyczące diagnostyki choroby Ménière'a zawierają: badania audiologiczne (audiometria tonalna), ocenę funkcji przedsionka wykorzystującą test kaloryczny i oVEMP oraz szacowanie wodniaków endolimfatycznych (elektrokochleografia, test glicerolowy, test furosemidowy, test glicerolu/ furosemidu, cVEMP) i ich obrazowanie (MRI 3D FLAIR) [21]. Z kolei EAONO rekomenduje audiometrię tonalną jako niezbędne badanie diagnostyczne choroby Ménière'a, a jako badania dodatkowe zaleca: testy kaloryczne, wideonystagmografię (którą uważa za bardziej wartościowe diagnostycznie badanie niż elektrokochleografia), vHIT, VEMP oraz MRI, w tym MRI 3D-FLAIR [3].

Audiometria tonalna

W chorobie Ménière'a we wczesnym stadium choroby badanie to wskazuje na niedosłuch czuciowo-nerwowy niskotonowy – wtedy zazwyczaj ubytek słuchu jest jeszcze zmienny i odwracalny. Natomiast w miarę postępu choroby i nawrotów ataków zawrotów głowy niedosłuch pogłębia się i następuje utrata słuchu w zakresie średnich i wysokich częstotliwości. Może to doprowadzić do rozwinięcia się płaskiego ubytku słuchu >40 dB HL – wtedy ubytek słuchu często staje się nieodwracalny. U niektórych osób dochodzi do obustronnego zajęcia uszu. Audiometria poza diagnozą odgrywa podstawową rolę w podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia i dostarcza informacji o postępie choroby [21,22].

Wideonystagmografia

Uważana jest przez wielu naukowców za złoty standard w diagnostyce zawrotów głowy. Badanie to służy do oceny odruchów okulomotorycznych i stopnia uszkodzenia obwodowego narządu przedsionkowego na podstawie oceny ruchu gałek ocznych, rejestrowanych kamerą wideo na podczerwień, a następnie analizy za pomocą specjalnego programu komputerowego. Zazwyczaj we wczesnym stadium choroby Ménière'a odpowiedź jest prawidłowa, jednak podczas napadów zawrotów głowy obserwuje się oczopląs w stronę zaatakowaną (oczopląs z podrażnienia), a po atakach – oczopląs w stronę niezmienną (oczopląs porażenny) [11,21,23].

Test fotela obrotowego

Służy do analizy odpowiedzi przedsionkowych na podstawie obserwacji ruchów gałek ocznych (odrucho przedsionkowo-oczny). Podczas tego badania oczy pacjenta poruszają się w kierunku przeciwnym do kierunku obrotu fotela. Ruchy gałek ocznych rejestrowane są okularami wideo na podczerwień. W przewlekłej chorobie Ménière'a zmiany w badaniu są rzadko widoczne, z kolei natychmiast po ostrym ataku następuje wzmocnienie odruchu przedsionkowo-ocznego (VOR) w kierunku ucha dotkniętego chorobą [23–25].

oVEMP i cVEMP

Test przedsionkowych miogenicznych potencjałów wywołanych – ocznego przedsionkowego potencjału wywołanego miogenicznego (oVEMP) i szyjnego VEMP (cVEMP) – pozwala na ustalenie występowania i lokalizacji obrzęku w przedziałach ucha wewnętrznego, a także monitorowanie postępu choroby Ménière'a [23,26]. Angeli i wsp. przeprowadzili badanie cVEMP u 47 pacjentów z chorobą Ménière'a i 30 pacjentów z zawrotami głowy bez stwierdzonej choroby Ménière'a (jako próby kontrolnej). cVEMP wykonano przy częstotliwości 500 i 1000 Hz. Wyniki wykazały stosunek amplitud cVEMP 1000/500 Hz wyższy w uszach u pacjentów z chorobą Ménière'a (średnia = 1,14 μ V, SD = 0,25) niż w uszach u pacjentów bez choroby Ménière'a (średnia = 0,96 μ V, SD = 0,2) i wyższe w aktywnej (średnia = 1,22 μ V, SD = 0,25) niż w stabilnej chorobie Ménière'a (średnia = 1,00 μ V, SD = 0,18). Stosunek amplitudy 1000/500 Hz wzrastał wraz ze spadkiem amplitudy 500 Hz wraz z wiekiem u wszystkich pacjentów. Naukowcy zgodnie doszli do wniosku, że cVEMP może być użytecznym markerem progresji choroby i procesu leczenia [27].

Posturografia dynamiczna

Jest to komputerowa ocena równowagi w różnych warunkach na specjalnej platformie. Badanie to umożliwia zidentyfikowanie narządu, na którym pacjent najbardziej polega, chcąc zachować równowagę (narząd wzroku, ucho wewnętrzne lub wrażenia ze skóry, mięśni, ścięgien i stawów). Pozwala także na określenie, która z części jest odpowiedzialna za chorobę. Metoda ta pozwala ocenić stopień zaawansowania choroby Ménière'a [11,23,28].

vHIT

Używany jest do oceny odruchu przedsionkowo-ocznego (VOR). W badaniu wykorzystuje się żyroskop i kamerę termowizyjną zamontowaną na goglach w celu zarejestrowania prędkości głowy i oczu, co pozwala na obliczenie wzmocnienia VOR (oko/głowa) oraz wykrycie sakad doganiania podczas szybkich i biernie stosowanych impulsów głową. Uczestnik podczas testu powinien utrzymać wzrok w określonym miejscu na ziemi. Fizjologicznie oczy poruszają się z tą samą prędkością co głowa, jednak w przeciwnym kierunku, generując wzmocnienie VOR równe 1,0. W przypadku wystąpienia patologii (także w chorobie Ménière'a) oczy podążają za ruchem głowy, co powoduje zmniejszenie wzmocnienia VOR i wystąpienie sakad doganiania, aby skierować wzrok z powrotem na cel [11,29,30].

Elektrokochleografia

Polega na bezpośredniej rejestracji aktywności elektrycznej ślimaka i nerwu przedsionkowo-ślimakowego w odpowiedzi na zadany bodziec akustyczny. Badanie dostarcza informacji o trzech rodzajach słuchowych potencjałów wywołanych:

- mikrofonikach ślimaka (CM) – ocena aktywności komórek słuchowych zewnętrznych;
- potencjale sumacyjnym (SP) – ocena aktywności komórek słuchowych wewnętrznych;
- potencjale czynnościowym nerwu przedsionkowo-ślimakowego (AP) – ocena aktywności zwoju spiralnego i nerwu przedsionkowo-ślimakowego).

Składowe SP i AP to bezpośrednia odpowiedź na stymulowanie ślimaka bodźcami. Współczynnik SP/AP dostarcza informacji o ciśnieniu endolimfy – znacznie podwyższone może oznaczać obrzęk endolimfatyczny. Zaletą badania jest to, że nie ma konieczności maskowania ucha przeciwnego. Metoda ta jest prostym, tanim i bardzo czułym sposobem wykrywania wodniaka endolimfatycznego w celu potwierdzenia choroby Ménière'a, jednak z uwagi na swoją inwazyjność (wymaga chirurgicznej ekspozycji ucha środkowego) ma ograniczone zastosowanie. Mniej inwazyjne metody elektrokochleografii obejmują użycie elektrody igłowej umieszczonej przezbłonowo w odniesieniu do elektrody znajdującej się na zewnątrz ucha bądź stosowanie elektrod umieszczonych pozabębenkowo w przewodzie słuchowym zewnętrznym [11,31–33]. Jednak EAONO stoi na stanowisku, by elektrokochleografię – z uwagi na trudności z uzyskaniem wywołanych odpowiedzi – częściej zastępować wideonystagmografią (mimo że przez długi okres czasu elektrokochleografia była uznawana za metodę najbardziej specyficzną w diagnostyce choroby Ménière'a). W elektrokochleografii idealnym miejscem do przyłączania elektrod jest promontorium (ale ze względu na lokalizację jest to niepraktyczne), natomiast elektrody powierzchniowe błony bębenkowej wykazywały niską jakość odpowiedzi [3].

Rezonans magnetyczny

Coraz większe znaczenie w diagnostyce choroby Ménière'a ma badanie obrazowe za pomocą MRI z obrazowaniem przestrzeni ucha wewnętrznego (wodniaka

endolimfatycznego), w którym stosuje się kontrast – gadolin w dawce dwukrotnie większej niż w badaniach standardowych. Przełomem w diagnostyce wydaje się zastosowanie trójwymiarowych sekwencji odzyskiwania inwersji z atenuowanym płynem (FLAIR) po dożylnym wstrzyknięciu gadolinu. Metoda ta może uwidoczniać granicę między perylimfą a endolimfą i potwierdzić występowanie wodniaka endolimfatycznego [34,35]. Klasyfikacja Baratha i wsp. uwzględnia trzy stopnie wodniaków endolimfatycznych w badaniu MRI: w stopniu 0 – brak wykrywalnych zmian; w stopniu I – obrzęk ślimaka występuje w postaci łagodnego rozszerzenia przewodu ślimakowego bez wzmocnienia i z widocznym zwężeniem schodów przedsionka. Natomiast obrzęk przedsionka występuje jako poszerzenie przestrzeni endolimfy woreczka lub łągiewki (lub poszerzenie przestrzeni obu elementów) z przestrzenią perylimfatyczną nadal widoczną wzdłuż obwodu przedsionka kostnego; w stopniu II Barath opisał obrzęk ślimaka jako równomierne zatkanie schodów przedsionka przez maksymalnie poszerzony przewód ślimakowy, a obrzęk przedsionkowy jako przedsionek kostny całkowicie objęty przez poszerzone przestrzenie endolimfatyczne [36].

Bernaerts i wsp. przeprowadzili rezonans magnetyczny 3D FLAIR u 148 osób z pewną lub prawdopodobną chorobą Ménière’a w celu oceny obrzęku limfatycznego w zmodyfikowanej klasyfikacji Baratha liczącej 4 stopnie. W nowo ustalonej skali w stopniu I widoczny jest wodniak endolimfatyczny przedsionka, w którym woreczek jest równy lub większy niż łągiewka, ale jeszcze nie dochodzi do zlania się z łągiewką. Ponadto stopień I skali Baratha stał się stopniem II w nowej skali, a stopień II Baratha stał się stopniem III. Wyniki badania potwierdziły niezawodność MRI w ocenie obrzęku limfatycznego – ślimakowe wzmocnienie perylimfatyczne i przedsionkowy wodniak endolimfatyczny (jako charakterystyczne cechy choroby Ménière’a) łącznie dały czułość i swoistość odpowiednio 79,5% i 93,6%. Ponadto dzięki dodaniu niższego stopnia przedsionkowego wodniaka endolimfatycznego czułość poprawiła się na 84,6% bez utraty swoistości (92,3%) [37].

Podobnie dużą dokładność diagnostyczną wykazała ocena MRI pacjentów z chorobą Ménière’a dokonana przez Ito i wsp. Badanie wykazało większą skuteczność MRI 3D niż 2D [38]. Analiza literatury Conte’a i wsp. wskazuje jednak na obecność wodniaków endolimfatycznych także u osób, u których nie ma żadnych objawów choroby Ménière’a, stąd samo wykrycie wodniaka endolimfatycznego w MRI nie jest wystarczające do postawienia diagnozy i wymaga potwierdzenia innymi badaniami [39].

Leczenie choroby Ménière’a

W leczeniu choroby Ménière’a zaleca się spersonalizowane podejście do pacjenta, uwzględniające choroby współistniejące. Dużą wartość ma wywiad dotyczący utraty słuchu, epizodów zawrotów głowy u pacjenta, a także występowania podobnych schorzeń w rodzinie pacjenta (z uwagi na możliwość wykrycia mutacji genetycznej i prężny rozwój terapii genowej ta grupa pacjentów ma szansę w przyszłości na taką metodę leczenia). Obecnie stosowane są metody nefarmakologiczne, do których zaliczyć można modyfikację stylu życia i leczenie operacyjne, a także farmakoterapię [40,41]. Basura i wsp. (AAO-HNSF) jako

postępowanie w przypadku ostrych ataków migreny towarzyszącej chorobie Ménière’a sugerują zastosowanie przedślonkowych supresantów. Według grupy naukowców dużą rolę odgrywa edukacja pacjenta nt. zmiany stylu życia (w tym diety) i samej choroby Ménière’a. Pacjentom w leczeniu przewlekłym można zaproponować diuretyki i/lub betahistynę (prewencyjnie, w celu kontroli ataków choroby Ménière’a), jednak w przypadku dalszego braku kontroli objawów należy rozważyć dobowe podawanie sterydów. Jeżeli nie zaobserwuje się poprawy, do leczenia można wdrożyć dobową iniekcję gentamycyny, a w ostatnim rzucie – leczenie chirurgiczne. Dodatkowo na każdym etapie terapii rozważyć się powinno rehabilitację słuchową i przedsionkową, przy czym tą ostatnią powinno wdrożyć się jeśli uzyska się remisję ataków vertigo (stabilizację aktywności narządu przedsionkowego).

Opublikowane przez naukowców zalecenia nie rekomendują stosowania terapii PPT u pacjentów z chorobą Ménière’a [42]. Algorytm postępowania Japońskiego Towarzystwa Równowagi (Iwasaki i wsp. 2021) zakłada w pierwszym rzucie leczenia: zmianę stylu życia (unikanie stresu, wysypianie się, odpoczynek) i farmakoterapię uwzględniającą diuretyki (w tym często stosowany w Japonii izosorbid), leki przeciw zawrotom głowy, witaminę B12 i zioła chińskie, a w przypadku bezsenności i silnego stresu – środki przeciwłękowe lub nasenne. W drugim rzucie rozważyć można terapię PPT lub przejść do chirurgii woreczka endolimfatycznego (trzeci rzut). Ostatni, czwarty rzut w przypadku uszkodzeń układu przedsionkowego zakłada dobowe wstrzyknięcia gentamycyny i przecięcie nerwu przedsionkowego [21].

Według grupy badawczej EAONO (Magnan i wsp. 2018) leczenie powinno się zacząć od zastosowania odpowiedniej diety, betahistyny i diuretyków. Za leczenie drugiego rzutu według naukowców powinno zostać rozważone dobowe stosowanie deksametazonu, natomiast do leczenia trzeciego rzutu – chirurgia woreczka endolimfatycznego. Terapia czwartego rzutu uwzględnić powinna dobową iniekcję gentamycyny. W końcu piąty rzut leczenia choroby Ménière’a to zaawansowane metody chirurgiczne – labiryntektomia i neurektomia przedsionkowa [43]. Przedstawione różne podejścia towarzystw naukowych w sprawie postępowania terapeutycznego w chorobie Ménière’a, a także rozbieżności w kwestii zastosowania terapii PPT (niezalecanej przez AAO-HNSF, ale uwzględnionej w schemacie leczenia Japońskiego Towarzystwa Równowagi) utrudniają podejmowanie decyzji w leczeniu pacjenta [21,42].

Modyfikacja stylu życia

Leczeniem pierwszego rzutu choroby Ménière’a jest zmiana diety i stylu życia. Zalecenia dotyczą szczególnie: odpowiedniej ilości snu, redukcji stresu, zwiększenia ilości spożywanej wody i ograniczenia spożycia soli, kofeiny i alkoholu [21,40]. Dieta uboga w sód i spożywanie dużej ilości wody mogą zapobiegać uwalnianiu wazopresyny i tym samym pomagać w utrzymaniu homeostazy ucha wewnętrznego [41]. Luxford i wsp. wykazali ponadto zmniejszoną liczbę i stopień nasilenia zawrotów głowy u pacjentów z dietą niskosodową i bezkofeinową [43]. Miyashita i wsp. są zdania, że dieta uboga w sód może

być skuteczną metodą leczenia choroby Ménière'a, jednak aby terapia ta była efektywna, dobowe spożycie sodu musi być mniejsze niż 3 g (z uwagi na wzrost stężenia aldosteronu w osoczu, który z kolei może aktywować transport jonów i wchłanianie endolimfy w worku endolimfatycznym). Badanie zespołu Miyashita wykazało zmniejszenie zawrotów głowy i poprawę słuchu u osób z chorobą Ménière'a, które zastosowały dietę niskosodową [44]. Badania Kitahara i wsp. (i wcześniej przeprowadzone badania Naganuma i wsp.) wykazały, że u pacjentów z chorobą Ménière'a czułość słuchu ulega poprawie, a nasilenie zawrotów głowy redukcji dzięki zwiększeniu ilości spożywanej wody (i tym samym obniżeniu poziomu ADH w osoczu) [45,46]. Według Hussain i wsp. spożywanie kofeiny i alkoholu może pogarszać objawy pacjentów z chorobą Ménière'a poprzez zwężenie naczyń krwionośnych, co z kolei powoduje zmniejszenie dopływu krwi do ucha wewnętrznego [47,48].

Badania Sanchez-Sellero oceniały wpływ kofeiny na chorobę Ménière'a w grupie pacjentów z chorobą Ménière'a (grupa A), pacjentach z zawrotami głowy bez choroby Ménière'a (grupa B) i osobach zdrowych (grupa C). Za kryterium podziału pacjentów przyjęto ilość dziennie spożywanej kofeiny (uwzględnionej w spożywanych: kawie, herbacie, napojach typu cola, napojach energetyzujących oraz napojach lub pokarmach zawierających czekoladę) – bardzo niskie (0–25 mg/dzień), niskie (26–100 mg/dzień), umiarkowane (101–300 mg/dzień) i wysokie (≥ 301 mg/dzień). Zaobserwowano, że pacjenci z chorobą Ménière'a wykazują dziennie spożycie kofeiny większe niż pacjenci bez tej choroby. Ponadto u pacjentów z grupy A spożywających kofeinę wiek wystąpienia pierwszych objawów był niższy (49,7 lat) niż u osób nie spożywających kofeiny (55,9 lat), stąd naukowcy zalecają ograniczenie spożycia kofeiny w grupach populacji o podwyższonym ryzyku choroby Ménière'a [49].

Z kolei zespół Sanchez-Sellero przeprowadził badania dotyczące wpływu alkoholu na chorobę Ménière'a. Podobnie jak w poprzednim badaniu wyodrębniono trzy grupy: pacjenci z chorobą Ménière'a (grupa A), pacjenci z zawrotami głowy bez choroby Ménière'a (grupa B) i osoby zdrowe (grupa C). Uczestników badania podzielono na trzy kategorie w zależności od ilości i zawartości spożywanego alkoholu. Wyniki wykazały, że u osób spożywających lekkie alkohole (49,39 lat) wiek w momencie wystąpienia objawów był niższy niż u osób spożywające ciężkie alkohole (55,51 lat). Poza tym nie zaobserwowano korelacji między spożyciem alkoholu a jedno- lub obustronną chorobą Ménière'a [50].

W badaniu Singh i wsp. zaobserwowano znaczną poprawę średniego wskaźnika nasilenia szumów usznych i wizualnej skali analogowej (VAS) po terapii witaminą B12 u pacjentów z przewlekłymi szumami usznymi i niedoborem witaminy B12 [21,51].

Leczenie farmakologiczne

W ostrym epizodzie choroby Ménière'a u pacjentów z silnymi zawrotami głowy i nudnościami często konieczne jest podawanie dożylnie płynów. W celu zmniejszenia objawów zastosować można leki przeciw zawrotom głowy

(leki przeciwhistaminowe, benzodiazepiny, leki przeciwocholinergiczne) i środki przeciwwymiotne (metoklopramid i domperidon). Objawy przedsionkowe dodatkowo może zmniejszać dożylna infuzja 7% wodorowęglanu sodu. Z kolei ostry niedosłuch czuciowo-nerwowy związany z napadami zawrotów głowy leczy się steroidami podawanymi doustnie lub dożylnie [11,21].

Betahistyna

Używana w terapii przewlekłej choroby Ménière'a betahistyna jest słabym agonistą receptora H1 i silnym antagonistą receptora H3. Lek powoduje wzrost przepływu krwi w mózgu, a także poprawia ukrwienie błędnika i poprzez zmniejszenie aktywności neuronów w obrębie jąder przedsionkowych korzystnie wpływa na układ przedsionkowy, pomagając zmniejszyć zawroty głowy. Kwestia dotycząca skuteczności betahistyny w zmniejszaniu nasilenia i częstości epizodów zawrotów głowy w chorobie Ménière'a jest sporna [40,52].

Tootoonchi i wsp. sprawdzali wpływ betahistyny na czynność słuchu u osób z jednostronną chorobą Ménière'a wcześniej nieleczonych (średni czas trwania choroby wynosił 3,37 lat). Uczestnicy badania otrzymywali początkowo 16 mg betahistyny trzy razy na dobę, z kolei dawka podtrzymująca wynosiła 24–48 mg na dobę w dawkach podzielonych. Sześć miesięcy po terapii betahistyną oceniono próg czułości słuchu – średni próg słyszenia obniżył się o 6,35 dB w porównaniu z wartością wyjściową (kiedy średni próg słyszenia wynosił 33,32 dB HL), co potwierdziło skuteczność leku w zapobieganiu i odwracaniu pogorszenia słuchu u pacjentów z chorobą Ménière'a [53].

Przeprowadzone badanie wieloosrodkowe BEMED zespołu Adrion sprawdzało długoterminową skuteczność betahistyny u pacjentów w wieku 21–80 lat (średnia 56 lat) z jedno- lub obustronną chorobą Ménière'a. Terapia trwała przez 9 miesięcy. Uczestników badania podzielono na 3 grupy – jedna otrzymywała placebo, druga małą dawkę betahistyny (2×24 mg na dobę), a trzecią dużą dawkę betahistyny (3×48 mg na dobę). Głównym kryterium ocenianym w badaniu była częstość ataków zawrotów głowy w ciągu 30 dni, natomiast drugorzędowe kryterium stanowił czas trwania i nasilenie ataków. W trzech grupach badanych nie zauważono różnic pomiędzy częstością występowania napadów związanych z chorobą Ménière'a. Liczba pacjentów z długotrwałymi lub cięższymi atakami nie różniła się istotnie w grupach badanych. Badanie nie wykazało też istotnych różnic pomiędzy stosowaniem małej i dużej dawki betahistyny [54].

Opublikowane badanie przez Liu i wsp. sprawdzało skuteczność betahistyny i rehabilitacji przedsionkowej (tzw. Tetrax biofeedback) w poprawie jakości życia i zaburzeń równowagi w porównaniu do grupy nieotrzymującej żadnego leczenia wśród pacjentów z chorobą Ménière'a. Uczestnicy zostali podzieleni losowo na 3 grupy: zżywającą betahistynę, korzystającą z rehabilitacji przedsionkowej i grupę kontrolną nieotrzymującą leczenia. Grupa zżywająca betahistynę otrzymywała 3 razy dziennie po 12 mg betahistyny przez miesiąc. Po miesiącu oceniono efekty terapii w każdej grupie – pacjenci w grupach betahistyny

i rehabilitacji przedsionkowej wykazali znaczną poprawę wskaźnika upośledzenia zawrotów głowy i upadków po leczeniu w porównaniu do stanu sprzed leczenia, jednak poprawa w grupie osób korzystających z rehabilitacji była znacznie większa niż w grupie betahistyny. Badanie wykazało skuteczność betahistyny i rehabilitacji przedsionkowej w leczeniu zawrotów głowy towarzyszących chorobie Ménière'a; terapia wpłynęła korzystnie na jakość życia pacjentów [55].

Strupp i wsp. badali korzyści wynikające ze stosowania małej dawki betahistyny z selegiliną (inhibitorem MAO-B) w porównaniu ze stosowaniem betahistyny w dużej dawce w monoterapii w częstości ostrych napadów zawrotów głowy u pacjentów z chorobą Ménière'a. Badanie przeprowadzono u 13 pacjentów, z których każdy przez co najmniej rok otrzymywał dużą dawkę dichlorowodoru ku betahistyny (od 216 do 1920 mg/dobę; średnio 895,4 mg/dobę). W czasie tej terapii wszyscy mieli ≤ 1 atak przez ≥ 3 miesiące przed farmakoterapią złożoną z betahistyny i selegiliny. W dalszej kolejności pacjentom zredukowano dawkę betahistyny do 10% dawki początkowej i dodatkowo zastosowano 5 mg/dobę selegiliny. Dawka betahistyny następnie została dostosowana indywidualnie do każdego pacjenta do dawki potrzebnej do uzyskania takiej samej odpowiedzi na leczenie i w tej grupie pacjentów wynosiła 72–864 mg/dobę (średnio 204,9 mg/dobę). Jedenastu pacjentów po zakończeniu badania kontynuowało leczenie selegiliną w dawce 5 mg/dobę, 1 pacjent przyjmował 2,5 mg selegiliny dziennie, natomiast 1 pacjent odstawił selegilinę zgodnie z zaleceniami swojego lekarza pierwszego kontaktu. Badanie wykazało, że można ograniczyć efekt pierwszego przejścia betahistyny (ang. *first pass effect*) przez zastosowanie terapii skojarzonej betahistyny w zredukowanej dawce z selegiliną – hamowanie MAO-B przez selegilinę prowadzi do osiągnięcia wyższych stężeń betahistyny w surowicy [56]

Diuretyki

Zalecane są do kontrolowania objawów choroby, a ich działanie ma polegać na zmniejszeniu ciśnienia, objętości, a nawet produkcji płynu w błędniku. Do najczęściej stosowanych leków wymienianych w badaniach naukowych należą: hydrochlorotiazyd, acetazolamid i chlortalidon [57,58]. Diuretyki często są stosowane jako pierwsza metoda leczenia z uwagi na brak poważnych działań niepożądanych i wpływ na zmniejszenie częstotliwości zawrotów głowy [59].

Pirodda i wsp. zaznaczają jednak, że diuretyki mogą niekorzystnie wpływać na czynność ucha wewnętrznego z powodu nagłego obniżenia ciśnienia krwi – przesadna reakcja naczynioruchowa wywołująca miejscowe niedokrwienie może powodować trwale uszkodzenie ucha wewnętrznego, dlatego należy ostrożnie podchodzić do stosowania tego rodzaju leków w chorobie Ménière'a [60].

Scarpa i wsp. sprawdzili skuteczność diuretyków osmotycznych na przykładzie glicerolu w formie dożylniej w kontroli objawów u pacjentów z jednostronną chorobą Ménière'a niereagujących na wprowadzone zmiany dietetyczne. Do badania włączono 40 pacjentów, których poddano leczeniu dożylnym 10% glicerolem z 0,9%

chlorkiem sodu, 0,5 g/kg ml raz dziennie przez dwa kolejne dni co 15 dni przez sześć miesięcy. Zarówno przed terapią, jak i po terapii pacjentów oceniono pod kątem ataków zawrotów głowy według kryteriów Komisji Równowagi z 2015 r. Przed leczeniem pacjenci mieli średnio 3,2 napadów zawrotów głowy w skali miesiąca, natomiast w ciągu sześciu miesięcy po leczeniu średnia liczba ataków na miesiąc zmniejszyła się do 1,2. Dodatkowo u wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono pogorszenia słuchu. Jakość życia – na podstawie wypełnionych przez uczestników kwestionariuszy – poprawiła się po leczeniu [61].

Leczenie dobębenkowe

Od dwóch dekad leczenie dobębenkowe jest bardzo popularne z uwagi na możliwość jego zastosowania nawet w gabinecie lekarskim [40]. Stwierdzono, że u osób z chorobą Ménière'a stężenie kortyzolu jest podwyższone. Jako pierwsi receptory glikokortykoidowe w uchu wewnętrznym odkryli Rarey i Curtis w 1996 r. [62,63]. Naukowcy zmierzili za pomocą testu immunoenzymatycznego stężenie białka receptora glikokortykoidowego i jego najwyższe stężenie wykazano w blaszce spiralnej oraz w częściach przewodów półkolistych i grzebieniach bańkowych, z kolei najniższe stężenie wykazano w woreczku. Poza działaniem przeciwzapalnym glikokortykosteroidy mogą również wpływać na homeostazę endolimfatyczną poprzez interakcje z receptorami mineralokortykoidów w uchu wewnętrznym. Prawdopodobnie udział glikokortykosteroidów w homeostazie płynów i jonów wynika z interakcji z akwaporynami (AQP) i kanałami jonowymi w uchu wewnętrznym poprzez interakcje genomowe i być może też niegenomowe [62,63]. Spośród steroidów najczęściej stosuje się deksametazon i metyloprednizolon, jednak z uwagi na lepszą tolerancję deksametazonu przez pacjentów w porównaniu do metyloprednizolonu, który może wywołać uczucie pieczenia wyściółki ucha środkowego, deksametazon wydaje się bardziej praktyczny [40].

W badaniach zespołu Ozer na świnkach morskich z eksperymentalnie wywołanym wodniakiem endolimfatycznym wykazano, że podawanie deksametazonu (zastosowano dawkę 5 mg/kg/dobę dootrzewnowo) może zapobiegać audiologicznym i histopatologicznym objawom eksperymentalnie wywołanego wodniaka endolimfatycznego [64]. Z kolei nowsze badanie Takeda i wsp., przeprowadzone na świnkach morskich, wykazało, że wstrzyknięcie hydrokortyzonu lub deksametazonu powoduje wydłużenie błony Reissnera i powstanie nieznacznych obrzęków endolimfatycznych, co może wynikać z przyspieszenia homeostazy endolimfy za pośrednictwem AQP3 (kompleksu akwaporyny 3, który reguluje równowagę wody i jonów w płynach ucha wewnętrznego), wzmocnionego glikokortykoidami w uchu wewnętrznym. Według naukowców należy podejść ostrożnie do stosowania sterydów w chorobie Ménière'a ze względu na ich niejasny wpływ na rozwój obrzęku limfatycznego wywołanego przez seryjne podawanie hydrokortyzonu lub deksametazonu, choć właściwie nie wiadomo, ile dawek u człowieka odpowiada 40 mg/kg/dobę hydrokortyzonu i 4 mg/kg/dobę deksametazonu zastosowanym u świńek morskich w badaniu zespołu Takeda [65].

Okuda i wsp. opisali badanie nad skutecznością dobębenkowego wstrzyknięcia deksametazonu w kontroli zawrotów

głowy u pacjentów z chorobą Ménière'a nieodpowiadającą na leczenie. Grupa 32 pacjentów otrzymywała co najmniej trzykrotnie iniekcję deksametazonu (3,3 mg/ml) w stronę dotkniętą chorobą co kilka dni lub w odstępach 1–2 tygodni. U 14 osób, u których nie zauważono poprawy po wstrzyknięciu deksametazonu, zastosowano terapię przezbębnowego ucisku ucha środkowego (ang. *transtympanic middle ear pressure treatment*). Zadowolającą kontrolę nad zawrotami głowy przez 1 rok po pierwszej dawce iniekcji stwierdzono u 18 pacjentów. W grupie uczestników odpowiadających na leczenie wykazano poprawę słyszenia na niskich częstotliwościach; w grupie bez odpowiedzi ostrość słuchu nie uległa zmianie. Istotne zmiany zauważono też w amplitudzie cVEMP – u 62,5% osób po stronie dotkniętej chorobą stwierdzono zmniejszenie amplitudy cVEMP, co dowodzi skuteczności leczenia. Natomiast u żadnego pacjenta z grupy bez odpowiedzi nie wykazano zmniejszenia amplitudy cVEMP. Według naukowców dobiebenkowe wstrzyknięcie deksametazonu poprawia subiektywne odczucia u pacjentów, jednak długoterminowe skutki leczenia są niejednorodne [66].

Patel i wsp. przeprowadzili badanie porównawcze nad skutecznością dobiebenkowych wstrzyknięć metyloprednizolonu i gentamycyny wśród grupy 60 pacjentów w wieku 18–70 lat z jednostronną chorobą Ménière'a. Uczestników badania losowo przydzielono według schematu blokowego na dwie grupy po 30 osób – jedna otrzymywała dobiebenkowo metyloprednizolon (62,5 mg/ml), a druga gentamycynę (40 mg/ml) w odstępie 2 tygodni; pacjenci obu grup podlegali 2-letniej obserwacji. Oceniano częstość zawrotów głowy po 18–24 miesiącach od wstrzyknięcia i porównano z wynikami otrzymanymi 6 miesięcy przed pierwszym wstrzyknięciem. Średnia liczba ataków zawrotów głowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy terapii (18–24 miesiąc) w porównaniu z 6 miesiącami przed pierwszym wstrzyknięciem w grupie gentamycyny uległa 87% redukcji, a w grupie metyloprednizolonu – 90%. Pacjentów, u których nie zaobserwowano poprawy, zakwalifikowano do dodatkowych wstrzyknięć leku (8 pacjentów po terapii gentamycyną i 15 w grupie metyloprednizolonu). Dwoch pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie, przeszło z leczenia metyloprednizolonem na gentamycynę. Oba leki były dobrze tolerowane. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały drobne infekcje ucha [67].

Z kolei Öztürk i wsp. porównali skuteczność wstrzyknięcia dobiebenkowego mieszaniny gentamycyny i deksametazonu w porównaniu z deksametazonem dobiebenkowym w kontrolowaniu zawrotów głowy i ochronie poziomu słuchu u pacjentów z chorobą Ménière'a, u których poprzednie terapie nie przyniosły skutku. W badaniu wzięło udział 38 pacjentów, z których 21 otrzymało iniekcję mieszaniny gentamycyny z deksametazonem (z których 18 uczestników otrzymało pojedynczą iniekcję, 2 pacjentów – 2 iniekcje, 1 pacjent – 3 iniekcje), a 17 – sam deksametazon w 3 wstrzyknięciach. Po upływie 2 lat od leczenia kontrola nad zawrotami głowy była lepsza w grupie otrzymującej mieszaninę gentamycyny i deksametazonu (81% pacjentów uzyskało zadowolającą kontrolę nad zawrotami głowy) niż sam deksametazon (70,6% uczestników zadowolonych z kontroli nad zawrotami głowy). Wyniki badań audiologicznych w grupie z iniekcją gentamycyny z deksametazonem wykazały brak zmian w poziomie

słyszenia u 20 pacjentów, natomiast u 1 pacjenta odnotowano pogorszenie słuchu o 10 dB. W grupie otrzymującej sam deksametazon nie zauważono pogorszenia słuchu. Badanie wykazało większy efekt leczenia zawrotów głowy w przypadku terapii mieszaniną gentamycyny i deksametazonu niż z zastosowaniem tylko deksametazonu [68].

Przy braku skuteczności poprzednio wspomnianych metod leczenia można wziąć pod uwagę zastosowanie dobiebenkowych iniekcji gentamycyny. Gentamycyna należy do grupy półsyntetycznych antybiotyków aminoglikozydowych o działaniu ototoksycznym, ale z większym działaniem toksycznym na przedsionek niż na ślimak. Działanie gentamycyny polega głównie na powodowaniu atrofii komórek przedsionkowych typu 1 oraz neuronabłonka [40,68]. Z uwagi na to, że stosowanie dobiebenkowych iniekcji gentamycyny jest metodą ablacyjną, niesie ze sobą ryzyko utraty słuchu. Terapia gentamycyną rekomendowana jest jako metoda destrukcyjna u pacjentów w przypadku upośledzenia słuchu z dobrą funkcją przedsionka po stronie przeciwnej. Pacjenci z mutacją mitochondrialną MTRNR1 są nadwrażliwi na aminoglikozydy i są narażeni na całkowitą i definitywną głuchotę po pojedynczym wstrzyknięciu gentamycyny [69]. Według Syed i wsp. w celu zminimalizowania niebezpieczeństwa utraty słuchu zalecany jest tzw. protokół miareczkowania z powtarzaniem iniekcji gentamycyny w dawce 40 mg/ml aż do ustąpienia objawów zawrotów głowy. Dodatkowo zespół naukowców zauważył, że u pacjentów bez dysfunkcji nerek toksyczność spowodowana przez gentamycynę jest mniejsza [70].

Liu i wsp. przeprowadzili badanie nad skutecznością dobiebenkowej iniekcji gentamycyny w kontroli zawrotów głowy i upadków u pacjentów z chorobą Ménière'a z towarzyszącą migreną i bez migreny. Grupę 28 pacjentów podzielono na 2 grupy po 14 osób w zależności od współtowarzyszenia migreny. Grupa bez migreny była w badaniu grupą kontrolną. Pacjenci byli oceniani 1 miesiąc po wstrzyknięciu 1,0 ml ogrzanego 40 mg/ml siarczanu gentamycyny. Drugą taką samą dawkę podawano, jeśli u pacjenta nadal występowały objawy. Jeśli kolejnego miesiąca symptomy dalej nie uległy poprawie, uczestnikowi badania podawano „dawkę skompresowaną” – wykonywano 2 wstrzyknięcia w odstępie 3–4 dni. Osobom, które nie zareagowały na schemat leczenia, zaproponowano labirynektomię. Dwa lata po leczeniu gentamycyną 71% pacjentów z migreną i 78% pacjentów bez migreny miało kontrolę nad zawrotami głowy. Zmniejszenie częstości upadków w grupie z migreną wynosiło 83%, a u pacjentów bez migreny – 100%. Badanie wykazało skuteczność gentamycyny w kontroli zawrotów głowy i upadków w chorobie Ménière'a, jednak efektywność terapii jest większa u pacjentów bez towarzyszącej migreny [71].

PPT

Terapia PPT to minimalnie inwazyjna metoda leczenia zawrotów głowy towarzyszących chorobie Ménière'a używana w przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego. Generator ciśnienia Meniett (dopuszczony przez FDA w Stanach Zjednoczonych) poprzez wkładkę douszną umieszczoną w uchu zewnętrznym dostarcza algorytm impulsów mikrociśnienia. Impulsy docierają do ucha środkowego przez rurkę wentylacyjną w błonie bębnowej.

Tam z kolei wygenerowana energia impulsów wypiera nadmiar endolimfy, co wpływa na normalizację ciśnienia w uchu. W Japonii zamiast aparatu Meniett dostępne jest urządzenie Daiichi Medical o podobnej skuteczności. Daiichi Medical to zmodernizowane urządzenie do masażu błony bębenkowej używane bez rurki tympanostomijnej [21,72].

Fukushima i wsp. opisali przypadek kliniczny pacjenta z 5-letnią historią choroby Ménière'a z wodniakiem endolimfatycznym, u którego po przeprowadzeniu chirurgii woreczka limfatycznego zastosowano urządzenie PPT. Zaobserwowano redukcję częstości ataków zawrotów głowy, które zmniejszały się wraz z objętością wodniaka endolimfatycznego. Przypuszcza się, że wzrost ciśnienia w uchu środkowym dzięki terapii PPT hamuje rozwój wodniaka limfatycznego i w skojarzeniu z chirurgią woreczka limfatycznego terapia ta może być bardziej skuteczna w zmniejszaniu objętości obrzęku niż sama operacja. Jednak w celu potwierdzenia tezy naukowców należy przeprowadzić badania na liczniejszej grupie pacjentów [73].

Analiza literatury Holmberga i wsp. dowiodła, że terapia PPT może prowadzić do nieco gorszego słyszenia, istnieje także możliwość, że nie wpłynie lub wpłynie w niewielkim stopniu na zmianę intensywności zawrotów głowy, ale konieczne są dalsze badania nad wpływem PPT na układ przedsionkowo-ślimakowy [74]. Kontrowersje budzą także zalecenia towarzystw dotyczące PPT w leczeniu choroby Ménière'a. W schematach postępowania AAO-HNSF nie znalazło się miejsce dla PPT, która zdaniem naukowców nie powinna być stosowana u pacjentów z chorobą Ménière'a z uwagi na jej nieskuteczność (tylko niewielki odsetek członków towarzystwa jest zdania, że zastosowanie Meniett może mieć swoje uzasadnienie w przypadku braku skuteczności innych, nieablastycznych metod leczenia) [42]. Natomiast w zaleceniach Japońskiego Towarzystwa Równowagi uwzględniono PPT do rozważenia jako metoda drugiego rzutu w leczeniu choroby Ménière'a z uwagi na małą inwazyjność w stosunku do leczenia operacyjnego, jednak nie ma wystarczających dowodów na skuteczność PPT w porównaniu do placebo. Metoda ta uzyskała stopień zaleceń B w leczeniu zawrotów głowy i stopień C2 w leczeniu objawów ślimakowych [21].

Rehabilitacja osób z chorobą Ménière'a

Zdaniem AAO-HNSF pacjentom w przewlekłej fazie choroby Ménière'a, poza rehabilitacją słuchową, a także zastosowaniem aparatów słuchowych i/lub implantów ślimakowych, należy zalecać rehabilitację przedsionkową. Długofalowa rehabilitacja przedsionkowa, polegająca na wykonywaniu określonych ćwiczeń (oczu, głowy, wyprost i koordynacji) opracowanych przez fizjoterapeutę, poza lepszym kontrolowaniem objawów i zmniejszeniu ryzyka upadków (poprawa koordynacji ruchowej) pozwala na poprawę jakości życia osób z chorobą Ménière'a. W ostrej fazie rehabilitacja przedsionkowa nie jest zalecana – należy unikać nieefektywnej terapii, która dodatkowo mogłaby wpłynąć na zaostrzenie objawów choroby [42].

Pyykkö i wsp. wykazali, że problem zachowania równowagi dotyka około 1/3 pacjentów z chorobą Ménière'a, zaraz po upośledzeniu słyszenia i występowaniu szumów

usznym. Potykanie się i kołysanie wpływa negatywnie na jakość zdrowia osób dotkniętych tą chorobą (w tym także na pogorszenie wzroku), stąd zdaniem naukowców istotna jest indywidualnie dopasowana rehabilitacja przedsionkowa [75]. Zhuang i wsp. ocenili skuteczności rehabilitacji przedsionkowej u pacjentów z chorobą Ménière'a, u których występowały przewlekłe zaburzenia równowagi. 45 uczestników badania trwającego 8 tygodni podzielono na 2 grupy – grupa 23 pacjentów (grupa badana) otrzymywała leczenie standardowe i rehabilitację przedsionkową, natomiast pozostała 22-osobowa grupa stanowiła próbę kontrolną poddawaną jedynie leczeniu podstawowemu choroby. Skuteczność oceniono na podstawie częstości upadków w porównaniu do początkowej oceny za pomocą kwestionariusza niepełnosprawności spowodowanej przez zawroty głowy lub zaburzenia równowagi (DHI). Badanie ukończyło 42 uczestników. Wyniki nie wykazały istotnej różnicy w częstości upadków między obiema grupami, ale częstość występowania upadków w grupie badanej znacząco się zmniejszyła w porównaniu do okresu sprzed leczenia, co dowodzi skuteczności rehabilitacji przedsionkowej. Zdaniem naukowców metoda ta jest warta zastosowania, ponieważ znacząco poprawia funkcję równowagi u pacjentów z chorobą Ménière'a [76].

Hsu i wsp. zaznaczają ponadto, że rehabilitacja przedsionkowa jest szczególnie pomocna we wczesnych stadiach choroby lub u osób z lekką niepełnosprawnością funkcjonalną (zwłaszcza u pacjentów nieodnoszących korzyści z leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego) przy przewlekłym zaburzeniu równowagi związanym z chorobą Ménière'a. Przeprowadzone przez zespół Hsu badanie pilotażowe potwierdziło możliwość zastosowania technologii trójwymiarowej rzeczywistości wirtualnej w programach rehabilitacji przedsionkowej, która poprzez gry wideo z ćwiczeniami (w tym ćwiczeniami oczu, głowy, wyprost i koordynacji) pozwala pacjentom na interesującą rehabilitację i przynosi znaczącą poprawę koordynacji ruchowej (w porównaniu z grupą kontrolną badania) [77]. Naukowcy z EAONO są zdania, że rehabilitacja przedsionkowa może być także pomocna przy zawrotach głowy po dobiebenkowym wstrzyknięciu gentamycyny [3].

Wnioski

Nie do końca poznana etiologia choroby Ménière'a, a także zmienność kliniczna tej choroby z pewnością utrudniają diagnostykę, a w szczególności leczenie pacjentów dotkniętych tym schorzeniem. Niemniej rozwój technik obrazowania za pomocą wysoko czułego i swoistego MRI 3D FLAIR pozwala na potwierdzenie występowania wodniaka endolimfatycznego, a także diagnostykę różnicową choroby Ménière'a. Trudnością w dostosowaniu odpowiedniej metody leczenia jest z pewnością brak osiągnięcia międzynarodowego konsensusu w kwestii diagnostyki i postępowania terapeutycznego. Wiele spośród stosowanych obecnie metod leczenia farmakologicznego, a także zastosowanie PPT, z uwagi na różnice w wynikach przeprowadzonych badań naukowych, budzi wiele kontrowersji (choć może wynikać z braku wysokiej jakości badań). Zatem niezbędne wydaje się prowadzenie dalszych badań, które mogłyby dać nadzieję na ujednoczenie schematów terapeutycznych na świecie.

Piśmiennictwo

1. Christopher LH, Wilkinson EP. Meniere's disease: medical management, rationale for vestibular preservation and suggested protocol in medical failure. *Am J Otolaryngol*, 2021; 42(1): 102817; <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102817>.
2. Kutlubaev MA, Palchun VT, Savel'eva EE, Guseva AL. [Vascular mechanisms in Meniere's disease]. *Vestn Otorinolaringol*, 2019; 84(2): 70–7 [w jęz. rosyjskim].
3. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL, Magnusson M i wsp. European position statement on diagnosis, and treatment of Meniere's disease. *J Int Adv Otol*, 2018; 14(2): 317–21; <https://doi.org/10.5152/iao.2018.140818>.
4. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol*, 2016; 263(1): S71–81; <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7930-1>.
5. Lucinda LR, Cristoff DD, Coelho LOM, Zanini OPL, Guimarães RCC. Anatomical variations in patients with Ménière disease: a tomography study. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2018; 22(3): 231–8; <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604463>.
6. National Organization for Rare Disorders (NORD). Ménière's disease; <https://rarediseases.org/rare-diseases/menieres-disease/> [dostęp: 3.05.2022].
7. Chmielewski R. Choroba Ménière'a – Odmiany kliniczne, 2021; <https://rafalchmielewski.pl/choroba-meniorea-odmiany-kliniczne/> [dostęp: 3.05.2022].
8. Schuknecht HF. Ménière's disease, pathogenesis and pathology. *Am J Otolaryngol*, 1982; 3(5): 349–52; [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(82\)80009-4](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(82)80009-4).
9. Wright T. Ménière's disease. *BMJ Clin Evid*, 2015; 2015: 0505.
10. Ménière's Society. What is Ménière's disease/syndrome?; <https://www.menieres.org.uk/information-and-support/symptoms-and-conditions/menieres-disease> [dostęp: 6.05.2022].
11. Mayo Clinic. Meniere's disease; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/menieres-disease/diagnosis-treatment/drc-20374916> [dostęp 7.05.2022].
12. Clemmens C, Ruckenstein M. Characteristics of patients with unilateral and bilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol*, 2012; 33(7): 1266–9; <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31826426b9>.
13. Usami S, Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A i wsp. Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Ménière's disease. *Eur J Hum Genet*, 2003; 11(10): 744–8; <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201043>.
14. Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Genetic architecture of Ménière's disease. *Hear Res*, 2020; 397: 107872; <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.107872>.
15. Szyfter K, Gawęcki W, Szyfter W. Genetic background of Ménière's disease. *JMS*, 2018; 87(3): 158–61; <https://doi.org/10.20883/jms.2018.289>.
16. Chiarella G, Petrolo C, Cassandro E. The genetics of Ménière's disease. *Appl Clin Genet*, 2015; 8: 9–17; <https://doi.org/10.2147/TACG.S59024>.
17. Dean NJ, Pastras C, Brown D, Camp A. Are viral-infections associated with Ménière's Disease? A systematic review and meta-analysis of molecular-markers of viral-infection in case-controlled observational studies of MD. *PLoS One*, 2019; 14(11): e0225650; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226643>.
18. Gacek RR. On the nature of hearing loss in Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2021; 83(3): 144–50; <https://doi.org/10.1159/000511113>.
19. Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Okada T, Nishioka R i wsp. Hormonal aspects of Ménière's disease on the basis of clinical and experimental studies. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2010; 71(1): 1–9; <https://doi.org/10.1159/000265113>.
20. Qin D, Zhang H, Wang J, Hong Z. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential contributor to Meniere disease. *BMC Med Genomics*, 2019; 12(1): 71; <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0533-4>.
21. Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, Seo T, Kitahara T i wsp. Committee for Clinical Practice Guidelines of Japan Society for Equilibrium Research. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. *Auris Nasus Larynx*, 2021; 48(1): 15–22; <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.10.009>.
22. Little C, Kelly J, Cosetti MK. Progressive and degenerative peripheral vestibular disorders. *Otolaryngol Clin North Am*, 2021; 54(5): 959–71; <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.05.015>.
23. Tacikowska G. Diagnostyka zaburzeń równowagi (wykład), 2021; <https://whc.ifps.org.pl/2021/06/4-konferencja-pt-diagnostyka-zaburzen-rownowagi/> [dostęp: 7.05.2022].
24. Amin MS. Rotary Chair Testing; <https://emedicine.medscape.com/article/1832765-overview> [dostęp: 30.05.2022].
25. Georgescu MG. Hearing and vestibular testing in Ménière's disease. Up to date on Meniere's Disease. *IntechOpen*; <https://www.intechopen.com/chapters/53473> [dostęp: 30.06.2022].
26. Wang C, Wu CH, Cheng PW, Young YH. Pediatric Ménière's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018; 105: 16–9; <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.11.029>.
27. Angeli SI, Goncalves S. Cervical VEMP tuning changes by Meniere's disease stages. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2019; 4(5): 543–9; <https://doi.org/10.1002/lio.2.309>.
28. Daneshi A, Bozorgzadeh N, Asghari A, Jome HE, Mirhaj P, Nojumi M. Dynamic posturography for staging of patients with Ménière's disease. *J Laryngol Otol*, 2009; 123(8): 863–7; <https://doi.org/10.1017/S0022215109004423>.
29. Kaci B, Nooristani M, Mijovic T, Maheu M. Usefulness of video head impulse test results in the identification of Ménière's disease. *Front Neurol*, 2020; 11: 581527; <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.581527>.
30. Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Otolaryngol*, 2014; 134(12): 1239–44; <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.939300>.
31. Hornibrook J. Tone burst electrocochleography for the diagnosis of clinically certain Ménière's disease. *Front Neurosci*, 2017; 11: 301; <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00301>.
32. Gibson WP. The clinical uses of electrocochleography. *Front Neurosci*, 2017; 11: 274; <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00274>.
33. Flint PW. Diagnostic audiology and electrophysiologic assessment of hearing; <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/electrocochleography> [dostęp: 3.05.2022].
34. Lingam RK, Connor SEJ, Casselman JW, Beale T. MRI in otology: applications in cholesteatoma and Ménière's disease. *Clin Radiol*, 2018; 73(1): 35–44; <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.09.002>.

35. Zhang DG, Shi HL, Fan ZM, Wang GB, Han YC i wsp. [Visualization of endolymphatic hydrops in 3D-FLAIR MRI after intratympanic Gd-DTPA administration in Ménière's disease patients]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2013; 48(8): 628–33 [w jęz. chińskim].
36. Baráth K, Schuknecht B, Naldi AM, Schrepfer T, Bockisch CJ, Hegemann SC. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Ménière disease using MR imaging. *Am J Neuroradiol*, 2014; 35(7): 1387–92; <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3856>.
37. Bernaerts A, Vanspauwen R, Blavie C, van Dinther J, Zarowski A i wsp. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Ménière's disease on MRI. *Neuroradiology*, 2019; 61(4): 421–9; <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02155-7>.
38. Ito T, Inoue T, Inui H, Miyasaka T, Yamanaka T i wsp. Novel magnetic resonance imaging-based method for accurate diagnosis of Ménière's disease. *Front Surg*, 2021; 8: 671624; <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.671624>.
39. Conte G, Lo Russo FM, Calloni SF, Sina C, Barozzi S i wsp. MR imaging of endolymphatic hydrops in Ménière's disease: not all that glitters is gold. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2018; 38(4): 369–76; <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1986>.
40. Quaranta N, Picciotti P, Porro G, Sterlicchio B, Danesi G i wsp. Therapeutic strategies in the treatment of Ménière's disease: the Italian experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019; 276(7): 1943–50; <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05423-7>.
41. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL i wsp. European position statement on diagnosis, and treatment of Ménière's disease. *J Int Adv Otol*, 2018; 14(2): 317–21; <https://doi.org/10.5152/iao.2018.140818>.
42. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ i wsp. Clinical practice guideline: Ménière's disease executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020; 162(4): 415–34; <https://doi.org/10.1177/0194599820909439>.
43. Luxford E, Berliner KI, Lee J, Luxford WM. Dietary modification as adjunct treatment in Ménière's disease: patient willingness and ability to comply. *Otol Neurotol*, 2013; 34(8): 1438–43; <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182942261>.
44. Miyashita T, Inamoto R, Fukuda S, Hoshikawa H, Hitomi H, Kiyomoto H, i wsp. Hormonal changes following a low-salt diet in patients with Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*, 2017; 44(1): 52–7; <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.03.001>.
45. Kitahara T, Okamoto H, Fukushima M, Sakagami M, Ito T i wsp. A two-year randomized trial of interventions to decrease stress hormone vasopressin production in patients with Ménière's disease – a pilot study. *PLoS One*, 2016; 11(6): e0158309; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158309>.
46. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water may cure patients with Ménière disease. *Laryngoscope*, 2006; 116(8): 1455–60; <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000225904.78569.0c>.
47. Hussain K, Murrin L, Schilder AG. Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 12(12): CD012173; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012173.pub2>.
48. Pesta DH, Angadi SS, Burtscher M, Roberts CK. The effects of caffeine, nicotine, ethanol, and tetrahydrocannabinol on exercise performance. *Nutr Metab (Lond)*, 2013; 10(1): 71; <https://doi.org/10.1186/1743-7075-10-71>.
49. Sánchez-Sellero I, San-Román-Rodríguez E, Santos-Pérez S, Rossi-Izquierdo M, Soto-Varela A. Caffeine intake and Ménière's disease: Is there relationship? *Nutr Neurosci*, 2018; 21(9): 624–31; <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1327636>.
50. Sánchez-Sellero I, San-Román-Rodríguez E, Santos-Pérez S, Rossi-Izquierdo M, Soto-Varela A. Alcohol consumption in Ménière's disease patients. *Nutr Neurosci*, 2020; 23(1): 68–74; <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1470372>.
51. Singh C, Kawatra R, Gupta J, Awasthi V, Dungana H. Therapeutic role of vitamin B12 in patients of chronic tinnitus: a pilot study. *Noise Health*, 2016; 18(81): 93–7; <https://doi.org/10.4103/1463-1741.178485>.
52. Medycyna Praktyczna. Baza Leków. Betahistyna; <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=963> [dostęp: 11.05.2022].
53. Seyed Tootoonchi SJ, Ghiasi S, Shadara P, Samani SM, Fouladi DF. Hearing function after betahistine therapy in patients with Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2016; 82(5): 500–6; <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.021>.
54. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M, BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Ménière's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*, 2016; 352: h6816; <https://doi.org/10.1136/bmj.h6816>.
55. Liu JL, Liu JG, Chen XB, Liu YH. The benefits of betahistine or vestibular rehabilitation (Tetrax biofeedback) on the quality of life and fall risk in patients with Ménière's disease. *J Laryngol Otol*, 2020; 134(12): 1073–6; <https://doi.org/10.1017/S0022215120002509>.
56. Strupp M, Kraus L, Schautzer F, Rujescu D. Retraction Note to: Ménière's disease: combined pharmacotherapy with betahistine and the MAO-B inhibitor selegiline – an observational study. *J Neurol*, 2020; 267(4): 1225; <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09791-7>.
57. Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic review of diuretics in the medical management of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016; 154(5): 824–34; <https://doi.org/10.1177/0194599816630733>.
58. Sagit Stern Shavit, Anil K. Lalwani. Are diuretics useful in the treatment of Ménière's disease? *Laryngoscope*, 2019; 129(10): 2206–7; <https://doi.org/10.1002/lary.28040>.
59. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018; 135(1S): S29–S32; <https://doi.org/10.1016/j.anrl.2017.12.006>.
60. Pirodda A, Ferri GG, Raimondi MC, Borghi C. Diuretics in Ménière disease: a therapy or a potential cause of harm? *Med Hypotheses*, 2011; 77(5): 869–71; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.060>.
61. Scarpa A, Cassandro C, De Luca P, Greco A, Chiarella G i wsp. Therapeutic role of intravenous glycerol for Ménière's disease. Preliminary results. *Am J Otolaryngol*, 2020; 41(4): 102498; <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102498>.
62. Farhood Z, Lambert PR. The physiologic role of corticosteroids in Ménière's disease. *Am J Otolaryngol*, 2016; 37(5): 455–8; <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.04.004>.
63. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996; 115(1): 38–41; [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(96\)70133-X](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(96)70133-X).
64. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. *Am J Otolaryngol*, 2008; 29(2): 88–93; <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.02.005>.
65. Takeda T, Takeda S, Kakigi A. Effects of glucocorticoids on the inner ear. *Front Surg*, 2021; 7: 596383; <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.596383>.

66. Okuda H, Aoki M, Ogawa B, Shibata H, Ueda N i wsp. Differences in responsiveness of intratympanic steroid injection for intractable vertigo in Ménière's disease. *Am J Otolaryngol*, 2021; 42(6): 103141; <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103141>.
67. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P i wsp. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*, 2016; 388(10061): 2753–62; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1).
68. Öztürk K, Ata N. Intratympanic mixture gentamicin and dexamethasone versus dexamethasone for unilateral Ménière's disease. *Am J Otolaryngol*. 2019; 40(5): 711–4; <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.06.008>.
69. Medycyna Praktyczna. Baza Leków. Gentamycyna; <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=350> [dostęp: 14.05.2022].
70. Syed MI, Leis JA, Ilan O, Gold WL, Pothier DD, Rutka JA. Vestibulotoxicity with systemic gentamicin in different dosing regimens: our experience in 46 patients. *Clin Otolaryngol*, 2017; 42(5): 1091–5; <https://doi.org/10.1111/coa.12865>.
71. Liu YF, Renk E, Rauch SD, Xu HX. Efficacy of intratympanic gentamicin in Ménière's disease with and without migraine. *Otol Neurotol*, 2017; 38(7): 1005–9; <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001460>.
72. Meniett. Meniett therapy; <http://meniett.com/for-patients/meniett-therapy/> [dostęp: 31.05.2022].
73. Fukushima M, Akahani S, Inohara H, Takeda N. Case report: positive pressure therapy combined with endolymphatic sac surgery in a patient with Ménière's disease. *Front Surg*, 2021; 8: 606100; <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.606100>.
74. Holmberg J, de Amesti M, Rosenbaum A, Winter M. Positive pressure therapy for Ménière's disease. *Medwave*, 2019; 19(3): e7610; <https://doi.org/10.5867/medwave.2019.03.7609>.
75. Pyykkö I, Pyykkö N, Zou J, Manchaiah V. Characterization of balance problems and rehabilitation needs of patients with Ménière's disease. *Audiol Res*, 2022; 12(1): 22–32; <https://doi.org/10.3390/audiolres12010003>.
76. Zhuang Y, Wu P, Li W, Xi S. [The effectiveness of vestibular rehabilitation in Ménière's disease patients with chronic imbalance]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2022; 36(9): 675–8 [w jęz. chińskim].
77. Hsu SY, Fang TY, Yeh SC, Su MC, Wang PC, Wang VY. Three-dimensional, virtual reality vestibular rehabilitation for chronic imbalance problem caused by Ménière's disease: a pilot study. *Disabil Rehabil*, 2017; 39(16): 1601–6; <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1203027>.