

# Karakteristike slušnih i vestibularnih simptoma u bolesnika s Menierovom bolešću

---

**Radoš, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:634442>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-11**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Radoš**

**KARAKTERISTIKE SLUŠNIH I VESTIBULARNIH SIMPTOMA U BOLESNIKA S  
MENIEROVOM BOLEŠĆU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Marisa Klančnik, dr. med.**

**Split, rujan 2024.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Uvod.....	2
1.2. Anatomija unutarnjeg uha .....	3
1.2.1. Anatomija i fiziologija slušnog sustava.....	4
1.2.2. Anatomija i fiziologija vestibularnog sustava.....	6
1.3. Epidemiologija .....	9
1.4. Etiologija .....	10
1.5. Patofiziologija .....	11
1.6. Klinička slika.....	13
1.7. Dijagnoza .....	14
1.7.1. Diferencijalna dijagnoza.....	18
1.8. Liječenje.....	19
1.9. Prognoza.....	22
1.10. Posljedice .....	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	24
2.1. Ciljevi.....	25
2.2. Hipoteze .....	25
3. ISPITANICI I METODE.....	26
3.2. Ispitanici.....	27
3.3. Materijali .....	27
3.4. Statističke metode.....	28
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA .....	39
6. ZAKLJUČAK .....	43
7. LITERATURA .....	45
8. SAŽETAK .....	57
9. SUMMARY .....	59
10. ŽIVOTOPIS .....	61

*Zahvaljujem, prije svega, dragom Bogu na obilju milosti za vrijeme studiranja.*

*Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Marisi Klančnik, na iznimnom strpljenju, pristupačnosti i stručnoj pomoći prilikom izradbe ovog diplomskog rada.*

*Također, veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na potpori i razumijevanju.*

## **POPIS KRATICA**

AAO – HNS - Američka akademija za otorinolaringologiju – kirurgiju glave i vrata

AP – akcijski potencijali

BPPV - benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

cVEMP – cervikalni evocirani mišićni potencijali

EH – endolimfatični hidrops

MB - Menierova bolest

MR – magnetska rezonanca

oVEMP – očni evocirani mišićni potencijali

ORL – otorinolaringologija

SP – sumacijski potencijali

*vHIT – video head impulse test*

VOR – vestibulookularni refleksi

## **1. UVOD**

## 1.1. Uvod

Menierova bolest (MB) je rijetka, benigna i kronična bolest unutarnjeg uha, raznolike simptomatologije i tijeka bolesti (1). Klinički se prezentira spontanim napadajima ponavljajuće vrtoglavice, senzorneuralnim gubitkom sluha, tinitusom te osjećajem punoće u zahvaćenom uhu (2). Simptomi se mogu javiti skupa ili odvojeno te različitom učestalošću, a u velikom broju slučajeva u početku budu prisutni samo na jednom uhu (3). S obzirom na to da karakteristike slušnih i vestibularnih simptoma predstavljaju temelj za postavljanje dijagnoze, uključujući audiološke pretrage, potrebno je obratiti veliku pozornost na obrazac njihovog pojavljivanja. Često prođe dosta vremena, nekoliko mjeseci ili godina, od inicijalne prezentacije bolesti do postavljanja prave dijagnoze, naročito ako su inicijalno prisutni samo slušni ili atipični simptomi, bez onih vestibularne prirode (4). Općenito govoreći, klasifikacija i dijagnostika perifernih vestibularnih poremećaja zahtjevna je i izazovna s obzirom na mogućnost preklapanja simptoma raznih bolesti (5).

Premda etiologija bolesti nije jasno potvrđena, ona se najčešće povezuje s idiopatskom akumulacijom endolimfatične tekućine unutar struktura membranskog labirinta (3). Još uvijek nije razjašnjeno uzrokuje li bolest jedan, više odvojenih ili pak kombinacija nekoliko patofizioloških mehanizama (1). To predstavlja izazov u dijagnostici, prognozi i liječenju, a pogotovo u procjeni uspješnosti provedene terapije (6). Strategije liječenja usmjerene su prema suzbijanju akutnih i ponavljajućih napadaja vrtoglavice, dok postoje oskudna rješenja za sprječavanje progresivnog gubitka sluha (7). Terapijske opcije treba birati pažljivo s obzirom na to da simptomi imaju sposobnost fluktuacije i spontanog poboljšanja s vremenom (8). U prvu liniju spada kontrola faktora rizika te konzervativna simptomatska terapija, a nakon njenog neuspjeha prelazi se na invazivnije metode liječenja (9).

Bolest je progresivnog karaktera, a povezuje se s teškim gubitkom sluha te vestibularnim poremećajima u uznapredovaloj fazi bolesti (4). Ona obično uzrokuje blaže tjelesne smetnje, no sa sobom nosi značajne psihičke i emocionalne posljedice na pojedinca. Vrtoglavica u većoj mjeri narušava fizičku komponentu kvalitete života, dok gubitak sluha i šum u uhu više utječu na psihološko stanje pojedinca (10). Bolesnici variraju od minimalno simptomatskih i visokofunkcionalnih pojedinaca do onih teško zahvaćenih bolešću i onesposobljenih u svakodnevnom funkcioniranju (7).

## 1.2. Anatomija unutarnjeg uha

Uho je osjetni organ koji sadržava stanice zadužene za osjet sluha i ravnoteže, a koje su nastale iz zajedničkog embrionalnog podrijetla (otičke plakode) (11). Anatomski se dijeli na tri dijela, odnosno na vanjsko, srednje i unutarnje uho. Vanjsko i srednje uho prenose zvuk do unutarnjeg uha u kojemu su smješteni slušni i vestibularni organi. Unutarnje uho smješteno je u piramidi sljepoočne kosti, a sastoji se od koštanog i membranskog dijela (12, 13).

Koštani labirint predstavlja sustav koštanih kanalića i šupljina ispunjenih perilimfom. Čine ga tri dijela: pužnica (lat. *cochlea*), predvorje (lat. *vestibulum*) i polukružni kanali (lat. *canales semicirculares*). Pužnica je položena sprijeda, dublje i medijalno u odnosu na polukružne kanale koji su smješteni straga, više i lateralno. Sastavu koštanog labirinta pripada i unutarnji slušni hodnik koji se otvara na stražnjoj strani piramide sljepoočne kosti, a završava dnom koje sadrži otvore za prolazak vlakana facijalnog te vestibularnog i slušnog živca (13). U tom se dijelu slušna vlakna spiralnog ganglija spajaju s vestibularnim vlaknima Scarpinog ganglija te skupa tvore vestibulokohlearni živac. Njega čine bipolarni aferentni neuroni koji povezuju neuroepitelne osjetne stanice s odgovarajućim jezgrama moždanog debla i slušnim područjima kore velikog mozga u temporalnom režnju (14, 15). Unutar koštanog nalazi se znatno manji membranski labirint koji čini zatvoreni sustav vrećica i kanalića ispunjenih endolimfom. Sačinjavaju ga dvije međusobno povezane vrećice (lat. *utricleus i sacculus*) smještene u predvorju, tri polukružna kanala (lat. *ductus semicirculares*) i pužnična cijev (lat. *ductus cochlearis*) (13).

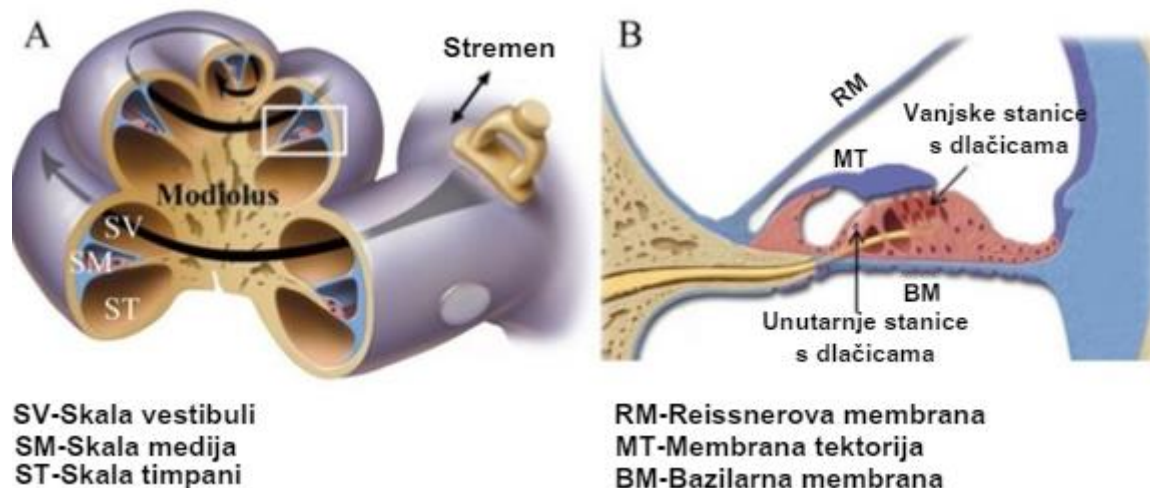
Vertebrobazilarna krvna opskrba unutarnjeg uha u potpunosti je odvojena od karotidne krvožilne opskrbe vanjskog i srednjeg uha (16). Arterijsku opskrbu labirinta provodi labirintna arterija koja se dalje grana na dnu unutarnjeg slušnog hodnika. Ona čini terminalni ogranak koji ne anastomozira s drugim arterijama pa njena tromboza dovodi do oštećenja sluha i gubitka ravnoteže (13, 17). U najvećem broju slučajeva ona predstavlja završni ogranak prednje donje arterije malog mozga, a u rjeđim se slučajevima može odvojiti i neposredno od bazilarne arterije (18). Venska krv unutarnjeg uha odvodi se u donji petrozni i sigmoidni sinus (12, 16). Limfna drenaža provodi se u infraaurikularne limfne čvorove te uz gornju lateralnu stijenku ždrijela (13).



### 1.2.1. Anatomija i fiziologija slušnog sustava

Pužnica je ključna struktura perifernog slušnog puta koja pojačava energiju zvučno stvorenih tlačnih valova te ju pretvara u neuronske signale (19). To je perilimfom ispunjen koštani kanal, dva i pol puta savijen oko koštane osnove koja se naziva modiolus, unutar kojega se nalazi endolimfom ispunjena spiralna membranozna pužnična cijev koja počinje slijepim krajem u predvorju, a završava drugim slijepim krajem u vrhu pužnice (13). Unutrašnjom stijenkom pužnice protežu se dvije usporedne spiralne koštane pločice koje s mekotkivnim tvorbama dijele prostor koštane osnove na tri odjeljka: vestibularnu skalu (lat. *scala vestibuli*), skalu mediju (lat. *scala media*) i skalu timpani (lat. *scala timpani*) (13, 20).

Skala vestibuli smještena je bliže vrhu pužnice, dok je skala timpani položena bliže njenoj bazi te području srednjeg uha (Slika 1A). Skalu mediju, smještenu između njih, tvori membranozna pužnična cijev (13, 22). Bazalni zavoj vestibularne skale otvara se u predvorje unutarnjeg uha, dok je skala timpani preko opne okruglog prozora (lat. *fenestra rotunda*) povezana s prostorom srednjeg uha. Protok perilimfne tekućine između njih omogućen je malenim otvorom na vrhu pužnice (lat. *helicotrema*) (13). Skalu vestibuli i skalu mediju odjeljuje gornje smještena Reissnerova membrana, dok donje smještena bazilarna membrana, duž koje je položen Cortijev slušni organ, odjeljuje skalu mediju od skale timpani (Slika 1B) (20).



**Slika 1.** Presjek kroz pužnicu. 1A Koštana osnova, modiolus. 1B Cortijev organ. Preuzeto i prilagođeno prema: SPIE - the international society for optics and photonics [Internet].

Spie.org. 2024 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://spie.org/news/5504-observing-cochlear-function#B2>.

Cortijev organ čini niz elektromehanički osjetljivih stanica koje proizvode receptorske potencijale u odgovoru na titraje bazilarne membrane prouzročene zvučnim podražajima. Čine ga jedan red unutarnjih te tri reda vanjskih stanica s dlačicama, potporne stanice te aferentni i eferentni živčani završetci (20, 23). Osjetne stanice s dlačicama nalaze se između potpornih stanica. Pokrivene su želatinoznom pokrovnom sluznicom (lat. *membrana tectoria*) (23). Na njihovoj apikalnoj površini nalazi se snop manjih stereocilija te jedna veća kinocilija (19).

Unutarnje stanice s dlačicama imaju funkciju osjetnog receptora koji je aferentnim vlaknima slušnog živca povezan s korom velikog mozga (23). Oko 95 % vlakana Cortijevog spiralnog ganglija, smještenog u šupljinama modiolusa, sinaptički je povezano s bazama unutarnjih stanica. Usprkos tomu, oštećenje vanjskih stanica s dlačicama, uz očuvanje onih unutarnjih, dovodi do značajnog gubitka sluha (20, 23). Inhibitorna eferentna živčana vlakna iz olivarnog kompleksa moždanog debla prekapčaju se na vanjske stanice s dlačicama te preko njih nadziru osjetljivost unutarnjih stanica na različite visine zvuka (23, 24). To omogućuje slušanje i zaštitu stanica u bučnom okolišu te usporava dobro izazvani gubitak sluha (25).

Stanice s dlačicama koriste različitu ionsku okolinu svojih apikalnih i bazalnih površina za stvaranje električnog potencijala. Apikalni krajevi stanica nalaze se uronjeni u endolimfu unutar skale medije, dok bazalne dijelove stanica oplakuje perilimfatična tekućina skale timpani (19). To proizvodi endokohlearni potencijal od +80 mV koji predstavlja razliku električnog potencijala između pozitivnije nabijene endolimfe i negativnije nabijene perilimfe (19, 20). Endolimfatičnu tekućinu bogatu ionima kalija, a siromašnu ionima natrija, proizvodi dobro vaskularizirani epitel strije vaskularis (lat. *stria vascularis*) na lateralnoj stijenci skale medije (26). Perilimfa ima sastav sličan cerebrospinalnoj tekućini zahvaljujući izravnoj komunikaciji skale vestibuli i skale timpani sa subarahnoidalnim prostorom preko posebnog kanalića (13, 20). Sadrži visoku koncentraciju natrijevih iona te nisku koncentraciju kalijevih iona (12).

Vanjsko uho prikuplja zvučne valove koji prolaskom kroz zvukovod uzrokuju mehaničku vibraciju bubnjišne membrane. Posljedično dolazi do titranja tri međusobno uzgobljene koščice srednjeg uha (čekića, nakovnja i stremena) koje su zadužene za jačanje intenziteta slušnih valova i njihov daljnji prijenos prema unutrašnjem uhu (22, 27). Pomaci baze stremena prema unutrašnjosti ovalnog prozorčića (lat. *fenestra ovalis*), smještenog na lateralnoj stijenci predvorja, potiskuju perilimfu prema vestibularnoj skali, a gibanje tekućine prenosi se i na skalu timpani preko otvora na vrhu pužnice. Zahvaljujući nestlačivosti tekućine, utisnućem podnožja stremena u ovalni prozorčić dolazi do izbočenja elastične membrane okruglog prozorčića prema srednjem uhu (27).

Pokretima endolimfe izazvan pomak bazilarne membrane uzrokuje savijanje snopa dlačica o pokrovnu (tektorijalnu) membranu u smjeru najviše stereocilije. To uzrokuje mehaničko otvaranje kationskih kanala te utok iona kalija u stanice koji dovodi do depolarizacije i nastanka receptorskog potencijala. Lateralni otklon snopa stereocilija u suprotnom smjeru uzrokuje hiperpolarizaciju stanice (19, 20).

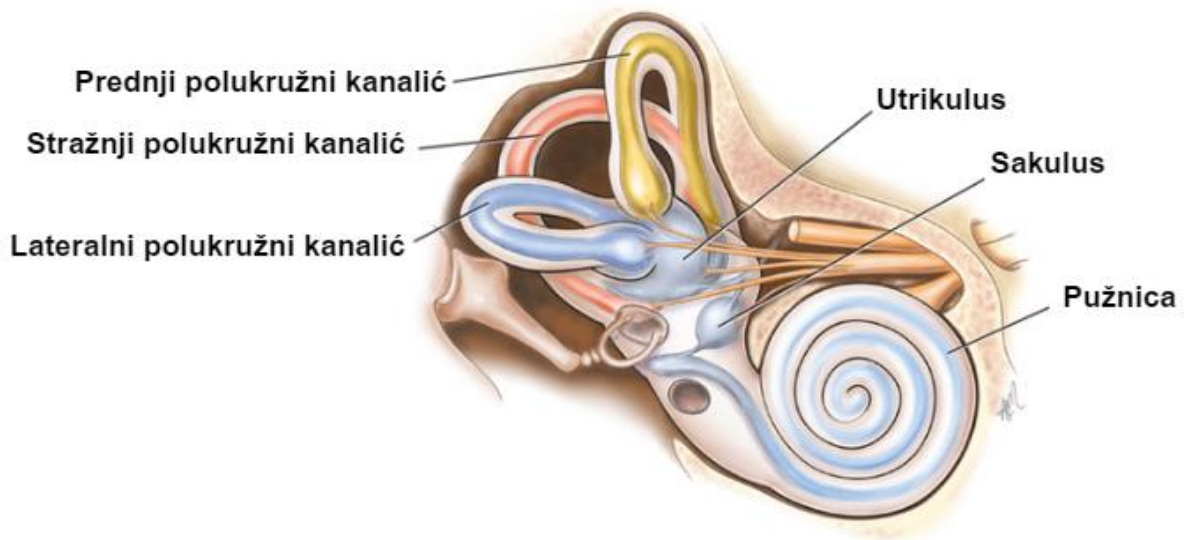
Pojedini dijelovi bazilarne membrane različito reagiraju na zvučne podražaje ovisno o njihovoj frekvenciji. Zahvaljujući tonotopičkoj lokalizaciji bazilarne membrane, visoke frekvencije uzrokuju najbolju titraciju krutih i kratkih vlakana smještenih blizu baze pužnice, dok niske frekvencije uzrokuju najintenzivniji odgovor dugih i gipkih vlakana pri njenom vrhu (20, 27). Prijenos slušnog vala zaustavlja se na mjestu bazilarne membrane koje ima prirodno ugrađenu istu frekvenciju rezonancije kao i dotični zvuk. Stoga, valovi visokih frekvencija prijeđu kratak put i ostvare maksimalnu amplitudu titranja blizu baze pužnice, oni srednjih frekvencija dopru do sredine puta i zamru, dok se valovi niskih frekvencija zaustave tek pri samom kraju bazilarne membrane (20).

### **1.2.2. Anatomija i fiziologija vestibularnog sustava**

Temeljne strukture perifernog vestibularnog sustava čine dva otolitna organa, utrikulus i sakulus, koja prenose informacije o položaju glave s obzirom na djelovanje sile teže ili linearno ubrzanje, te tri polukružna kanalića koji reagiraju na promjene brzine i smjera kutnog gibanja glave (28). Glavni zadatak vestibularnog sustava je održavanje ravnotežnog položaja tijela u prostoru te stabilizacija pogleda pri različitim pokretima glave (16).

Unutar predvorja, koje predstavlja središnju nepravilnu koštanu šupljinu labirinta, nalaze se utrikulus, povezan s polukružnim kanalićima, te sakulus na kojeg se nastavlja pužnična cijev (22). Stražnja stijenka predvorja sadrži otvore koji odgovaraju počecima polukružnih kanala, dok prednja stijenka sadrži otvor prema pužnici (Slika 2). U lateralnu stijenku predvorja uloženi su ovalni i okrugli prozor kojima je omogućena komunikacija s prostorom srednjeg uha. Na medijalnoj stijenci prisutne su nakupine sitnih otvora za prolazak vlakana vestibulokohlearnog živca te otvor vestibularnog akvedukta (lat. *aqueductus vestibuli*) kroz koji prolazi endolimfatični vod (lat. *ductus endolymphaticus*) koji izlazi iz sakulusa te završava endolimfatičnom vrećicom (lat. *sacculus endolymphaticus*). Vrećica je smještena među slojevima tvrde moždane ovojnice na stražnjoj strani piramide sljepoočne kosti, a preko nje se odvija apsorpcija endolimfe te izjednačavanje njenog tlaka s tlakom cerebrospinalne tekućine

(13, 16). Povećanje volumena endolimfe povezuje se s Menierovom bolešću (MB) koja se prezentira gubitkom sluha i vrtoglavicom (26).



**Slika 2.** Unutarnje uho. Preuzeto i prilagođeno prema: Cole SR, Honaker JA. Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet]. 2022;89:653–62 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ccjm.org/content/89/11/653>.

Tri polukružna kanala postavljena su međusobno pod pravim kutom što je bitno za njihov trodimenzionalni osjet ravnoteže. Prednji kanalić okomit je na stražnju stranu piramide sljepoočne kosti, dok je stražnji kanalić postavljen usporedno s njome. Lateralni kanalić leži u vodoravnoj ravnini. S utrikulusom su povezani preko pet otvora jer prednji i stražnji kanalić počinju zajedničkim dijelom prije nego se razdvoje u zasebne krakove. Svaki kanalić ima ampularno proširenje na jednom kraju unutar kojega se nalazi osjetni epitel (lat. *crista ampullaris*) (13).

Ravnotežni osjetni organi smješteni su unutar makula utrikulusa i sakulusa te u ampulama polukružnih kanalića (26). To su zapravo malena područja neuroepitelnih stanica koje su inervirane ograncima vestibularnog živca. Sadrže dvije vrste receptorskih stanica s dlačicama, potporne stanice te aferentne i eferentne živčane završetke (22). Apikalni dijelovi stanica uronjeni su u endolimfu, dok su bazalni dijelovi u dodiru s perilimfom što omogućuje nastanak živčanog impulsa na sličan način kao i u slušnom sustavu (28). Krute i pasivno

pokretljive stereocilije nižu se pod utjecajem endolimfatične tekućine prema ili u suprotnu stranu od rubno smještene, savitljive i aktivno pokretljive kinocilije. Broj nastalih akcijskih potencijala u dobroj je korelaciji s veličinom otklona stereocilija (17). Svaki je snop dlačica unutar ampule pojedinog kanalića iste polarnosti, dok su u sakulusu i utrikulusu prisutne dvije međusobno odvojene populacije stanica polariziranih u suprotnim smjerovima što omogućuje depolarizaciju jedne polovice otolitnog osjetila uz istodobnu repolarizaciju druge polovice (16, 28). Stanice s dlačicama odašilju toničke impulse frekvencijom od oko 100 u sekundi. Promjena položaja glave u prostoru uzrokuje promjenu bazalnog izbijanja impulsa u vidu njihovog povećanja ili smanjenja. Povećanje učestalosti odašiljanja impulsa prestaje nakon nekoliko sekundi uslijed adaptacije receptora na podražaj (30).

Makule otolitnih organa položene su gotovo okomito jedna na drugu. Dok makula utrikulusa leži u horizontalnoj ravnini te najosjetljivije reagira na pokrete lijevo-desno i naprijed-natrag, makula sakulusa smještena je u sagitalnoj ravnini te najbolje zamjećuje pokrete gore-dolje (16). Makularne stanice s dlačicama pokriva želatinozna otolitna membrana u koju su uloženi kristalići kalcijevog karbonata. Zahvaljujući težini otolitnih kristalića, promjenom položaja glave dolazi do pomaka otolitne membrane u odnosu na podležće osjetne stanice uslijed djelovanja sile teže. To uzrokuje otklon snopova dlačica te nastanak receptorskog potencijala. Sličnim mehanizmom, prilikom linearne akceleracije glave dolazi do privremenog zaostatka teže otolitne membrane u odnosu na osjetni epitel što dovodi do prolaznog pomaka snopa dlačica koji proizvodi receptorski potencijal (28).

Kupula predstavlja želatinoznu masu unutar koje su uronjeni snopovi dlačica osjetnih stanica. Ona se proteže cijelom širinom ampule te priječi prolaz endolimfatične tekućine. Okret glave u smjeru nekog od kanalića izaziva kretnju endolimfatične tekućine koja zbog svoje inercije dovodi do savijanja kupule u određenu stranu. To uzrokuje otklon staničnih stereocilija koji dovodi do depolarizacije cijele populacije stanica jedne ampule i povećanja neuronske aktivnosti aferentnih vlakana (28). Savijanje kupule u suprotnu stranu dovodi do hiperpolarizacije stanice. Prilikom ujednačenog gibanja glave kupola se vraća u normalni položaj pa podražaj ili inhibicija receptora prestaje (22). Povećanje izbijanja akcijskih potencijala u jednom od kanalića istodobno dovodi do jednakog smanjenja broja akcijskih potencijala u njegovom funkcionalnom paru. Dva lateralna kanalića čine jedan funkcionalni par, dok pojedini prednji kanalići tvore parove sa stražnjim kanalićima na suprotnoj strani (28, 31). Postoje inhibicijski neuroni koji dodatno pridonose smanjenju podražaja na inhibiranoj strani (16).

### 1.3. Epidemiologija

Prosper Meniere je 1861. godine prvi povezao karakterističan trijas simptoma, odnosno napadaje vrtoglavice, fluktuirajući gubitak sluha i tinitus, s patološkim stanjem unutarnjeg uha pa je bolest po njemu dobila ime (32). Premda se MB smatra trećim najčešćim uzrokom vrtoglavica, nakon vestibularnih migrena i benignog paroksizmalnog pozicijskog vertiga (BPPV), ona ipak predstavlja rijetku bolest u općoj populaciji (33, 34). Učestalost bolesti je široko varijabilna s obzirom na primijenjene dijagnostičke kriterije, izvore podataka, geografske i demografske značajke (33). Incidencija iznosi oko 8 na 100 000 stanovnika, dok se prevalencija otprilike kreće od 50 do 200 na 100 000 ljudi godišnje (10, 35).

Simptomi se najčešće javljaju između četrdesete i šezdesete godine života. Usprkos popriličnim razlikama, većina literature navodi podjednaku zastupljenost bolesti u muškaraca i žena ili pak blago povećanu prevalenciju u ženskoj populaciji (10). Nekoliko publikacija navodi češću pojavu bolesti u starijoj životnoj dobi, bjelačkoj populaciji, u osoba s većim indeksom tjelesne mase, u ruralnim sredinama te u područjima s većim socioekonomskim statusom (36, 37). Oboljeli učestalije od opće populacije navode barem jednu popratnu bolest iz domene poremećaja imunološkog ili autonomnog živčanog sustava (36).

Stariji od 65 godina predstavljaju više od 10 % oboljelih te zahtijevaju oprez prilikom propisivanja terapije zbog učestalih komorbiditeta i polimedikacije u liječenju (38). Povećanjem prevalencije usporedno s dobi, prisutan je povećan rizik od padova te sekundarnih ozljeda ili smrti u gerijatrijskoj populaciji (37). S druge strane, bolest se rijetko pojavljuje u dječjoj dobi, a prevalencija iznosi manje od 3 % u ukupnom broju oboljelih. Trećina djece ima pozitivnu obiteljsku anamnezu što bi moglo objasniti veliku učestalost obostranog oboljenja (67 %) u njih, simetričan audiološki nalaz na oba uha te značajnu poveznicu u zahvaćenosti određene strane uha unutar pojedine obitelji (39). Olakotnu okolnost pružaju podaci koji bilježe veću vjerojatnost oporavka slušnih funkcija u djece u odnosu na odraslu populaciju (40).

Podaci o prevalenciji bilateralnog oboljenja međusobno se razlikuju, ali zamijećeno je da se istodobna inicijalna prezentacija bolesti na oba uha javlja iznimno rijetko te da se ona povećava proporcionalno s dužinom trajanja same bolesti (10). Tako ona iznosi 9 % u osoba kojima bolest traje kraće od godinu dana, dok je u dvadesetogodišnjih bolesnika ona zastupljena u čak 41 %. Takvi su bolesnici skloniji inicijalnim napadajima u značajno mlađoj dobi te imaju veću učestalost MB i migrenskih napadaja u obitelji u usporedbi s onima koji imaju unilateralno prisustvu bolest (3).

#### 1.4. Etiologija

Smatra se da je posrijedi multifaktorijalna etiologija bolesti čiji su nastanak i razvoj potaknuti kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika (41). S vremenom su etiološke teorije prebacile svoj naglasak sa strukturnih poremećaja unutarnjeg uha prema genetskim čimbenicima i autoimunim oboljenjima (1). Važno je istaknuti kako se većina slučajeva javlja sporadično (8). Razne teorije nude objašnjenje u anatomskim varijacijama veličine ili smještaja endolimfatičnog voda i vrećice ili vestibularnog akvedukta, traumatskim zbivanjima, alergijskim reakcijama, genetski uvjetovanom poremećaju endolimfne kontrole te u zahvaćenosti endolimfatične vrećice autoimunim procesima ili virusnim i bakterijskim upalama (8, 42).

Premda podležeća etiologija bolesti još nije do kraja razjašnjena, ona je usko povezana s nastankom endolimfatičnog hidropsa (EH), odnosno anatomskim povećanjem volumena endolimfatične tekućine unutar struktura membranskog labirinta (10). Znan broj istraživanja pokazuje da je EH prisutan u barem jednom uhu u svih pojedinaca s definitivnom dijagnozom MB, dok postoje i oprečni podaci (43, 44). Klinički asimptomatski EH navodno progredira u MB u 33 % slučajeva (3).

Obiteljski oblik bolesti zamjećuje se u oko 10 % slučajeva, a najčešće je prisutan autosomno dominantni oblik nasljeđivanja s varijabilnom ekspresivnošću (3, 45). Premda je posrijedi genetska heterogenost i mogućnost multialelnog vida nasljeđivanja značajnog broja različitih genetičkih mutacija koje se klinički jednako prezentiraju, najviše se spominju mutacije gena za određene ekstracelularne strukturne proteine koje doprinose fragilnosti i nepravilnosti finih struktura unutarnjeg uha (45, 46).

Nekoliko je komorbiditeta povezano sa samom bolešću, a to su u prvom redu migrene, anksiozni poremećaji te autoimune bolesti (41). Procjenjuje se da oko trećina bolesnika ima podležeću autoimunu bolest, a najčešće se spominju reumatoidni artritis i bolesti štitnjače, pogotovo u ženskoj populaciji (3, 47). No, drugi znanstveni radovi navode kako nisu pronašli značajnu poveznicu bolesti s autoimunim i metaboličkim kardiovaskularnim bolestima (48).

Okidači akutnih napadaja mogu biti razni faktori koji narušavaju homeostazu unutarnjeg uha, a to su najčešće stres, nesanica, određena hrana, alergije, infektivni uzročnici, promjene barometrijskog tlaka, vaskularna zbivanja te hormonske promjene (33). Oštećenje osjetnih receptora unutarnjeg uha predstavlja potencijalni mehanizam kojim okolišni čimbenici dovode do razvoja MB. Naime, produžena izloženost buci povezuje se s oštećenjem finih struktura unutarnjeg uha što može dovesti do pojave tipičnih simptoma (8). Antialergijski

lijekovi, odnosno antihistaminici, imaju svoju ulogu u terapijskom protokolu što se neposredno može povezati s određenom alergijskom etiologijom bolesti (49).

Ishemijsko-reperfuzijska teorija povezuje cerebrovaskularne rizične čimbenike s nastankom EH. Specifične reverzibilne karakteristike simptoma, odnosno njihov nagli nastanak i oporavak unutar nekoliko sati, upućuju na prisustvo ishemijskih promjena i vaskularnu prirodu bolesti (50).

Naposljetku, s obzirom na sličnu dob inicijalne prezentacije bolesti kao i BPPV, novije teorije pripisuju mogući osnovni uzrok nastanka bolesti otrgnutim sakularnim otolitnim kristalićima koji su se zaglavili u zajedničkom vodu membranskog labirinta te pri tome uzrokovali patološko nakupljanje tekućine (8, 42).

### **1.5. Patofiziologija**

Premda trenutno još uvijek nema općeprihvaćene teorije o podležem patofiziološkom mehanizmu nastanka bolesti, ključnim i najčešćim patohistološkim nalazom smatra se prisustvo EH (51, 52). Pretpostavlja se da on nastaje uslijed narušene homeostaze endolimfatične tekućine, odnosno njene povećane produkcije, smanjene apsorpcije ili pak njihovom kombinacijom (8). Dakle, čini se da on nije uzrok same bolesti već patofiziološka posljedica različitih poremećaja unutarnjeg uha (10, 33). Iako su zabilježene različite degenerativne promjene audiovestibularnih struktura, naročito onih živčanih, ne mogu se donijeti jasni zaključci o slijedu patofiziološkog zbivanja uslijed razvoja i progresije bolesti (32).

Akumulacijom endolimfe dolazi do povećanja hidrostatskog tlaka koji može izazvati funkcijske promjene i oštećenja krhkih struktura Cortijevog organa, a sitne rupture rastegnute membrane omogućavaju miješanje endolimfe i perilimfe što rezultira gubitkom endokohlearnog potencijala i produženoj izloženosti stanica s dlačicama toksičnim razinama ionima kalija iz perilimfe (8, 44, 53). U većine bolesnika simptomi se javljaju tek nakon što se nakupila značajnija količina endolimfe, međutim, u određenog broja bolesnika oni su prisutni već u ranom stadiju. Fluktuirajući gubitak sluha pri niskim frekvencijama je najtipičniji znak ranog stadija bolesti, a pretpostavlja se da nastaje uslijed hidropsom uzrokovane distenzije apikalnih dijelova bazilarne membrane u vrhu pužnice koji su zbog svojih finih strukturnih karakteristika najpodložnija takvim promjenama (32, 54). Međutim, razlog varijabilnosti simptoma još nije poznat, odnosno poveznica između EH i kliničke prezentacije bolesti treba biti još dodatno istražena (9).



Pretpostavlja se da ishemija dovodi do zastoja membranskih pumpi odgovornih za održavanje ionske homeostaze (8). Karakterističan niskotonski sensorineuralni gubitak sluha može se objasniti ishemijom apikalnih dijelova strije vaskularis koji su zbog svoje distalne položenosti najviše podložni promjenama perfuzije. Opetovana glutamatom posredovana ekscitotoksičnost uslijed ishemijsko-reperfuzijske ozljede dovodi do malih ireverzibilnih oštećenja stanica s dlačicama i osjetnih neurona (50).

Utvrđeno je da patološke promjene endolimfatične vrećice, u vidu hipoplazije ili degenerativnih promjena, mogu biti odgovorne za nastanak hidropsa uslijed gubitka transportnih proteina važnih u održavanju osmotske ravnoteže. Naime, smatra se da antidiuretski hormon, adrenalin i aldosteron preko svojih receptora u endolimfatičnoj vrećici reguliraju rad akvaporinskih i ionskih kanala utječući tako na homeostazu osmotskog tlaka i volumena endolimfatične tekućine (55). Također, poremećajem rada endolimfatične vrećice može doći do prevelike sinteze osmotski aktivnih glikoproteina čije taloženje narušava homeostazu tekućine unutarnjeg uha (32).

Iako mehanizmi imunološke reakcije nisu precizno definirani, dokazano je da oštećenje stanica s dlačicama izazvano bukom, ototoksičnim lijekovima, starenjem i raznim toksinima, aktivira i privlači vestibularne makrofage koji posreduju upalnu reakciju oslobađanjem medijatora upale (56, 57). Nadalje, pretpostavlja se da akutni upalni odgovor, posredovanjem proinflammatoryh citokinima, dovodi do povećanja protoka i krvožilne propustljivosti, naročito u području endolimfatične vrećice i strije vaskularis, što uzrokuje nakupljanje endolimfe, ali i promjenu temperaturnog miljea unutarnjeg uha na čije je male oscilacije osjetljiv vestibularni sustav. To bi moglo objasniti naglo nastale napadaje vrtoglavice (8, 44).

Alergijska teorija bolesti pretpostavlja da je endolimfatična vrećica potencijalni ciljani organ alergijske reakcije zbog povećane propusnosti svojih krvnih žila koja dopušta ulazak i odlaganje cirkulirajućih antigena te posljedičnu upalnu aktivaciju mastocita koja stvara višak tekućine. Također, krvne žile vrećice mogle bi biti osjetljive na vazoaktivni utjecaj cirkulirajućeg histamina stvorenog u distalnoj alergijskoj reakciji (55).

Jedna od hipoteza predlaže da je MB zapravo manifestacija vestibularne migrene, odnosno posljedica migrenski povezanih vaskularnih patofizioloških zbivanja u području pužnice i vestibularnog sustava (58, 59). Naime, migrenozni napadaju povezuju se s pretjeranom aktivacijom trigeminalnog živca i otpuštanjem vazoaktivnih neurotransmitera koji mogu preko neurovaskularnih sveza s unutarnjom labirintnom arterijom utjecati na slušne i vestibularne funkcije (51).

## 1.6. Klinička slika

Periodični slušni i vestibularni simptomi pojavljuju se po uzorku relapsno-remitirajućeg oblika bolesti u kojemu su između napadaja prisutni periodi normalnih funkcija. Nakon inicijalne prezentacije, klinički tijek bolesti je nepredvidiv s obzirom na fluktuaciju simptoma, odnosno variranje u težini i učestalosti njihova pojavljivanja (60). No, protokom vremena, simptomi imaju tendenciju pogoršanja i progresije (53). Bolest se obično prezentira jednostranim simptomima koji mogu trajati i nekoliko desetljeća. S obzirom na prirodni tijek bolesti, teško je razlikovati asimptomatski period, kada je bolest u stanju mirovanja ili pod terapijskom kontrolom, od stanja koja su se mogla slično klinički prezentirati, primjerice migrenozni napadaji. Stoga do postavljanja definitivne dijagnoze može proći dosta vremena, pa čak i nekoliko godina (10).

Simptomi se nerijetko mogu javiti naglo, odnosno kao unilateralni napadaj vrtoglavice (61). Važno je razlikovati pravu pojavu vrtoglavice od sličnih vestibularnih smetnji ravnoteže kako bi se izbjegle zabune prilikom postavljanja dijagnoze. Naime, vrtoglavica se definira kao osjećaj kretnji okoline ili vlastite rotacije kada se niti jedno u stvarnosti ne zbiva ili kao osjećaj iskrivljenih kretnji tijekom inače normalnih pokreta glave (10, 62). Aktivna MB je termin koji se odnosi se na razdoblje u kojemu se akutni napadaji javljaju s određenom pravilnošću (10). Epizode kružnih vrtoglavica se u najvećem broju slučajeva javljaju nasumično, otprilike 6 do 11 puta godišnje te traju dva do tri sata. Obično im prethodi iznenadno pojačanje unilateralnog šuma u uhu (10). Neki autori navode da napadaji mogu biti potaknuti prekomjernim unosom kave ili soli, stresom te promjenama tlaka zraka, no očigledni okidači ne moraju biti prisutni (3, 60). Nadalje, vrtoglavice često budu praćene simptomima autonomnog živčanog sustava, kao što je mučnina, povraćanje, hladan znoj, pa čak i proljev (60, 63). Mogu se pojaviti i problemi s hodom, posturalna nestabilnost te iznenadni padovi (64). Naime, za uznapredovalu fazu bolesti su karakteristični iznenadni i nepredvidivi padovi bez gubitka svijesti, takozvane Tumarkinove krize, uslijed gubitka posturalnog mišićnog tonusa (53, 65). Smatra se da su potaknuti oštećenjem utrikularne otolitne membrane koja preko vestibulospinalnih puteva šalje pogrešne informacije o položaju tijela prema vazomotornim centrima u moždanom deblu (53, 66). Pretpostavlja se da je posrijedi genetska podloga, odnosno poremećaj gena za strukturni protein unutaršnjeg uha (67).

Bolest se u velikom broju slučajeva može inicijalno prezentirati samo s nespecifičnim slušnim simptomima kao što je postupni gubitak sluha, zaglušenost, punoća i kronični unilateralno prisutni šum u uhu. No nažalost, oni redovito budu zanemareni od strane kliničara (4, 63, 68). Audiometrijski dokumentirana fluktuacija slušne funkcije je ključan aspekt

diferencijacije MB od drugih uzroka asimetričnog sensorineuralnog gubitka sluha (69). Početni stadij bolesti obično karakterizira unilateralna fluktuirajuća zamjedbena naglušost pri niskim frekvencijama koja u kasnijem stadiju bolesti može progredirati te obuhvaćati sve frekvencije (65). Također, u početku je prisutna normalizacija sluha između napadaja, dok u kasnijim fazama on najčešće ostaje oslabljen te praćen trajnim šumom u uhu (60). Tinitusu i punoći u uhu pridaje se manje pozornosti u literaturi budući da se naglasak često stavlja na istaknutije simptome kao što su gubitak sluha i vrtoglavica (70). Smatra se da je šum u uhu početni simptom u otprilike 6 % bolesnika, ali kao jedan od simptoma pojavljuje se u 94 % bolesnika. S progresijom bolesti može trajno zaostati i postati teži (71). Zvučno se karakterizira kao blaga zvonjava ili glasna rika, a najčešće se javlja pri niskim frekvencijama, odnosno pri 125, 250 i 500 Hz, za razliku od drugih uzroka sensorineuralnog gubitka sluha čija vršna točka uglavnom bude prisutna pri visokim frekvencijama (4). Punoća u uhu pojavljuje se kao simptom u oko 68 % bolesnika, a psihološki faktori i osobine pojedinca vrše značajan utjecaj na njenu percepciju. Opuštanje je navedeno kao jedina statistički značajna metoda koja pomaže u njenom ublažavanju (72).

### **1.7. Dijagnoza**

Prema novim dijagnostičkim kriterijima iz 2015. godine, dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničkih simptoma te audiometrijskih zapisa (69). Američka akademija za otorinolaringologiju – kirurgiju glave i vrata (AAO-HNS) odobrila je podjelu na dvije kategorije bolesti, odnosno na definitivnu i vjerojatnu MB, koju je predložilo više međunarodnih organizacija (73).

Definitivnu MB definiraju:

- dvije ili više spontanih epizoda vrtoglavice u trajanju od 20 minuta do 12 sati
- audiometrijski zabilježen fluktuirajući sensorineuralni gubitak sluha pri niskim i srednjim frekvencijama u zahvaćenom uhu, a koji je prisutan prije, tijekom ili nakon barem jedne epizode vrtoglavice
- nazočnost fluktuirajućih slušnih simptoma poput gubitka sluha, tinitusa ili punoće u zahvaćenom uhu
- isključenje ostalih uzroka drugim testovima.

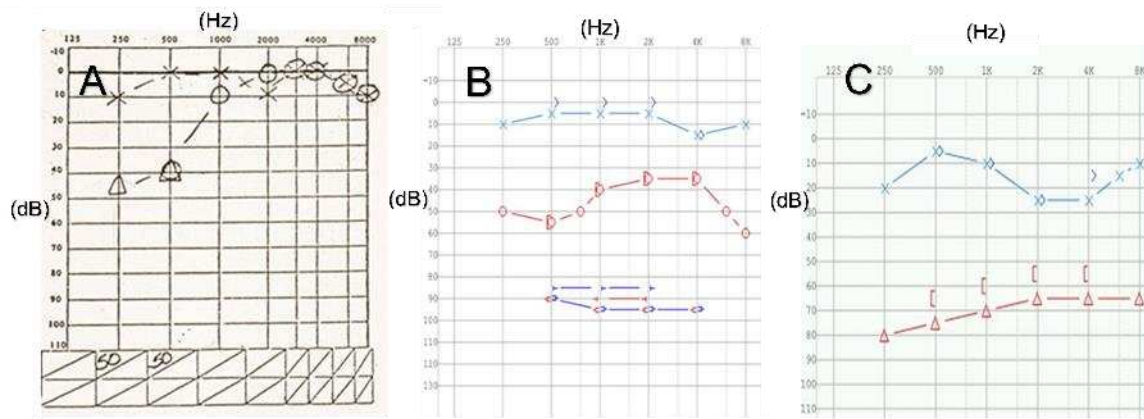
Vjerojatnu MB definiraju:

- najmanje dvije epizode vrtoglavice ili nestabilnosti u trajanju od 20 minuta do 24 sata
- prisutnost fluktuirajućih slušnih simptoma (gubitka sluha, tinitusa ili punoće) u zahvaćenom uhu
- isključenje ostalih uzroka drugim metodama (54).

Objava novih dijagnostičkih kriterija izazvala je burne reakcije i brojne kritike u znanstvenim krugovima, a izneseni su i prijedlozi za relevantniju klasifikaciju ove bolesti (74). Naime, trenutni dijagnostički kriteriji nisu prikladni za monosimptomatske bolesnike ili za postavljanje rane dijagnoze, stoga je potrebno dugoročno kliničko praćenje s ponavljanim audiometrijskim pretragama kako bi se došlo do ispravne definitivne dijagnoze (69). Čini se nedostatnim oslanjati samo na simptome s obzirom na varijabilnu kliničku prezentaciju te njeno preklapanje s drugim vestibularnim poremećajima (63, 54).

Važno je uzeti iscrpnu anamnezu te napraviti detaljan otoskopski, fizikalni i neurološki pregled koji uključuje provjeru funkcije kranijalnih živaca. Ključno je ispitati karakteristike slušnih i vestibularnih simptoma, način njihovog nastanka i trajanje, postojanje potencijalnih okidača napadaja te olakotnih ili otežavajućih faktora, ranije epizode, popratne simptome, progresiju bolesti tijekom vremena te audiovestibularnu obiteljsku povijest bolesti (65, 75). Kliničkim pregledom mogu se uočiti tipični znakovi jednostranog perifernog oštećenja labirinta kao što je horizontalno-rotatorni nistagmus s brzom komponentom prema zdravoj strani uha, zanošenje prema bolesnoj strani u Rombergovom testu, pozitivan *head impulse test* na oboljeloj strani te usmjerenje tona na zdravu stranu u Weberovom pokusu. Laboratorijskim nalazima mogu se isključiti ili potvrditi drugi potencijalni uzroci hidropsa (dijabetes, hipotireoidizam ili hipertireoidizam, autoimune bolesti, anemija, leukemija, neurosifilis, lajmska bolest) (63, 76). Sumnja na BPPV potvrdit će se pozitivnim Dix-Hallpikeovim manevrom (65).

Audiometrija je ključna pretraga za procjenu praga čujnosti koja s pomoću kvantificiranog slikovnog prikaza ukazuje na stupanj i vrstu (senzorineuralni, konduktivni ili miješani) gubitka sluha (77). MB karakterizira zamjedbeno i progresivno fluktuirajuće oštećenje sluha koje u početnom stadiju najčešće zahvaća niske i srednje frekvencije pa krivulja praga slušne osjetljivosti uglavnom ima uzlazni oblik (Slika 3A). U nekim se slučajevima može uočiti i invertirani "V" oblik (Slika 3B), odnosno istodobni gubitak sluha pri niskim i visokim frekvencijama. Za kasnije stadije karakterističan je ravni tip krivulje (Slika 3C), odnosno gubitak sluha koji zahvaća sve frekvencije (53, 63, 79).



**Slika 3.** Audiogram. Slika 1A: rani stadij MB. Slika 1B: srednji stadij MB. Slika 1C kasni stadij MB. Preuzeto i prilagođeno prema: Dizzines and balance. Hearing loss in Meniere´s disease. [Internet]. 2023 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://dizziness-and-balance.com/disorders/menieres/hearing.html>.

Prema AAO-HNS smjernicama iz 1995. godine, MB može se podijeliti na četiri stadija bolesti na temelju najgoreg audiometrijski zabilježenog praga čujnosti pri frekvencijama od 500, 1000, 2000 i 3000 Hz u zadnjih šest mjeseci: prvi stadij određuje prosječan gubitak sluha manji od 26 dB, drugi stadij prosječan gubitak sluha od 26 dB do 40 dB, treći stadij prosječan gubitak sluha od 41 dB do 70 dB te četvrti stadij prosječan gubitak sluha veći od 70 dB (80). Iako ova podjela više nije u službenoj upotrebi, ona se koristi kao referentni faktor pri odabiru strategija liječenja te praćenju terapijske uspješnosti (52).

Premda dodatni fiziološki audiovestibularni testovi nisu potrebni za postavljanje dijagnoze, oni itekako mogu pri tome pripomoći, naročito kada je potrebno isključiti ostala patološka stanja koja se mogu slično klinički prezentirati (53). S obzirom na to da patološke promjene mogu neovisno zahvatiti različite strukturne dijelove unutarnjeg uha, osjetljivost i specifičnost pojedinih testova je varijabilna te ovisi o morfološkim promjenama, stoga se prilikom dijagnostike preporučuje kombinacija više testova (81, 82).

Danas je često u upotrebi gadolinijevim kontrastom, intratimpanalnim ili intravenskim, potpomognuta magnetska rezonanca (MR) unutarnjeg uha za prikaz i stupnjevanje EH (5, 83). Najznačajnije promjene bilježe se u području sakulusa. Međutim, rani simptomi se čine previše suptilni za identifikaciju, a hidropsne promjene struktura unutarnjeg uha mogu se uočiti i u drugim vestibularnim poremećajima te u zdravih pojedinaca. Sustavnim su pregledom pronađeni proturječni rezultati što se tiče pouzdanosti ove radiološke pretrage (5, 84).

Elektrokohleografija je pretraga kojom se stimuliranim zvučnim podražajem procjenjuje prisutnost EH koji uzrokuje pomak bazilarne membrane te posljedičnu asimetriju u

prijenosnoj funkciji između sumacijskih potencijala (SP) unutarnjih stanica s dlačicama i akcijskih potencijala (AP) slušnog živca. Povećanje SP vrijednost te SP/ AP omjera za više od 0,4 je indikativno za dijagnozu MB (53, 81).

Ispitivanje vestibularno evociranih mišićnih potencijala (VEMP) s pomoću elektroda smještenih na sternokleidomastoidnim te vanjskim očnim mišićima spada u elektrofiziološke pretrage kojima je omogućeno ispitivanje sakulokoličnog i vestibulookularnog refleksnog luka, odnosno dinamične funkcije uha u odgovoru na zvučni ili vibracijski koštani podražaj (85). Cervikalni vestibularni evocirani mišićni potencijali (cVEMP) češće imaju abnormalan nalaz, a odražavaju funkciju sakulusa i donjeg vestibularnog živca. Očni (oVEMP) pružaju uvid u funkciju utrikulusa i gornjeg vestibularnog živca (59, 86). Dok cVEMP predstavljaju ipsilateralni inhibitorni odgovor, oVEMP predstavljaju kontralateralni ekscitatorni odgovor (87).

Kalorijsko testiranje vestibularne funkcije pomaže lokalizirati stranu periferne lezije time što se izaziva konvektivno gibanje endolimfe u lateralnom polukružnom kanaliću koje uzrokuje inhibiciju ili ekscitaciju kupole te izazivanje nistagmusa (53, 75). U najvećem broju slučajeva MB (42 % do 74 %) dvotoplinski kalorijski test pokazuje smanjen odgovor, odnosno slabost zahvaćenog labirinta, dok su potpuna nepodražljivost i gubitak funkcije prisutni u 6 do 11 % bolesnika (65).

Osobe s lezijom vestibulo-okularnog refleksnog luka (VOR) prilikom kretanja glave nisu u stanju održati pogled fiksiran u zadanoj točki što nastoje kompenzirati korektivnim sakadama (75). *Video head impulse test (vHIT)* služi za procjenu kutne visokofrekventne funkcije VOR na brze i pasivne rotacijske pokrete glave u ravninama svih polukružnih kanalića. U slučaju MB rezultati uglavnom pokažu normalan nalaz u svih šest kanalića (53, 88). Kao dijagnostički marker definitivne MB može poslužiti nesklad u funkcijskim nalazima simptomatskog uha, odnosno istovremena hiporefleksija u kalorijskom testu te normalna funkcija VOR u *HIT-u* (89, 90).

Videonistagmografija omogućuje trodimenzionalno zapažanje nistagmusa u realnom vremenu (64). U interpretaciji prisutnosti spontanog nistagmusa pažnju treba obratiti na fazu bolesti u kojoj se osoba nalazi s obzirom na to da je u akutnoj fazi napadaja inicijalno prisutan iritativni nistagmus (prema oboljeloj strani) koji nakon par minuta mijenja smjer prema zdravoj strani (paretični nistagmus), a potom opet prema iritativnoj strani u fazi oporavka (87, 91).

Glicerolski test ukazuje na prisustvo EH ako se nakon peroralnog opterećenja glicerolom, koji djeluje diuretski, zamjećuje poboljšanje praga čujnosti u tonskom audiogramu

za najmanje 10 do 15 dB u trima frekvencijama, odnosno u govornom audiogramu za 12 %, a prisutno je i smanjenje subjektivnih smetnji i prestanak tinitusa (63, 79).

### **1.7.1. Diferencijalna dijagnoza**

U novootkrivenih bolesnika s akutno nastalom epizodom vrtoglavice od iznimne je važnosti diferencijalno dijagnostički isključiti moždani udar i druga hitna intrakranijska stanja kao što su tumori, infekcije živčanog sustava te traumatske ozljede mozga (62). Iscrpno uzeti anamnestički podaci mogu znatno pripomoći pri razlikovanju perifernih od centralnih vrtoglavica koje se također mogu ponavljano javljati u slučaju prolazne ishemijske atake (75). Slikovne pretrage omogućuju razlučivanje primarno nastalog hidropsa koji se smatra idiopatskim od onog nastalog sekundarno uslijed neke podležeće patologije, primjerice tumora endolimfatične vrećice, frakture temporalne kosti, autoimunih bolesti unutarnjeg uha, završnog stadija osteoskleroze ili sifilisa (10, 83).

Najveći izazov predstavlja razlikovanje MB od migrenskih napadaja. Osobe s MB učestalo se žale na glavobolje, čak njih 70 %, dok migrene čine komorbiditet u više od 30 % bolesnika (33). Vestibularna migrena može se prezentirati gotovo identično kao i MB, no u tom su slučaju obično već prisutni migrenozni napadaji u povijesti bolesti. Također, napadaji vrtoglavice mogu trajati nekoliko minuta ili čak dana, biti povezani s vizualnim aurama ili alodinijom, ali ne moraju nužno biti vremenski povezani s nastankom glavobolja, odnosno vrtoglavice se mogu pojaviti godinama nakon perioda bez prisutnih migrenskih simptoma. Za razliku od BPPV gdje napadaji vrtoglavice traju kratko, svega par sekundi, u MB oni traju duže, obično satima, te nisu izazvani specifičnim pokretima glave (60). Infekcije unutarnjeg uha, odnosno vestibularni neuronitis i virusni labirintitis, mogu imitirati MB, no njihovi simptomi često traju danima ili tjednima te se više ne ponavljaju. Sindrom dehiscijencije gornjeg polukružnog kanala prezentira se vrtoglavicom koja traje nekoliko sekundi te je povezana s hiperakuzijom pri kojoj su bolesnici pretjerano osjetljivi na zvučne podražaje. U bolesnika koji se prezentiraju asimetričnim sensorineuralnim gubitkom sluha ili tinitusom potrebno je MR-om glave isključiti akustički neurinom (vestibularni švanom), aneurizme, Arnold-Chiarijeve malformacije i multiplu sklerozu. (60, 75). U obzir može doći i primjena određenih ototoksičnih lijekova, primjerice aminoglikozidnih antibiotika te diuretika Henleove petlje. Također, potrebno je obratiti pozornost na ortostatsku hipotenziju čije simptome bolesnici mogu pogrešno protumačiti kao pojavu prave vrtoglavice. U starijih bolesnika obično su prisutne periferne vrtoglavice drugog podrijetla, najčešće kao posljedica perifernih neuropatija (65).

## 1.8. Liječenje

Primarni ciljevi liječenja usmjereni su na smanjenje učestalosti, trajanja i težine napadaja vrtoglavice, a sekundarni na očuvanje preostalih vestibularnih i slušnih funkcija (52, 92). Terapija bi trebala biti personalizirana te temeljena na kliničkoj slici, stadiju bolesti, godinama trajanja, broju i obrascu napadaja vrtoglavice, stupnju oštećenja sluha te drugim komorbiditetima (92). Prisutno je nekoliko poteškoća u analizi terapijske uspješnosti MB, a to su prije svega fluktuirajuća i nepredvidiva priroda same bolesti, velika vjerojatnost njene spontane remisije, poteškoće uključivanja u istraživanje placebo skupina nad kojima nisu provedene nikakve terapijske intervencije te nedostatak objektivnih parametara za mjerenje vestibularnih ishoda, osim onih procjene kvalitete života i onesposobljenosti (93). Posljedica toga su goleme varijacije u načinu liječenja, česte subjektivne procjene terapijske uspješnosti te rašireno vjerovanje u određene neutemeljene terapijske postupke (10). U slučaju bilateralne MB treba biti iznimno oprezan prilikom odabira metoda liječenja, dok prilikom unilateralne zahvaćenosti treba procijeniti vjerojatnost pojave bolesti i na drugom uhu (52). MB je dobro poznata po svom snažnom placebo učinku koji osporava te dovodi u pitanje stvarnu učinkovitost različitih terapijskih opcija (85, 94). Dakle, s obzirom na nejasnu etiologiju bolesti te slabu kvalitetu provedenih studija o terapijskoj uspješnosti, postoje opravdan ograničenja i dvojbe prilikom odabira ispravnih metoda liječenja (10, 95, 96). Dostava lijekova u pužnicu i vestibularni sustav unutarnjeg uha komplicirana je zbog njihovog nedostupnog položaja. Sistemska primjena lijekova putem vaskulature unutarnjeg uha je poželjna neinvazivna metoda, međutim, problem predstavlja krvno-labirintna kapilarna barijera koja ograničava ulazak većine krvlju prenosivih spojeva u tkivne strukture unutarnjeg uha (97). Protokol liječenja uključuje stepenasti pristup (59). Konzervativna terapija treba biti prva opcija u novo dijagnosticiranih bolesnika dok se destruktivne metode primjenjuju u bolesnika s nepovratnim gubitkom sluha (52).

Prva linija liječenja uključuje promjenu prehranbenih i životnih navika, farmakološko liječenje te psihološko savjetovanje. Smatra se da je promjena načina života važan faktor kontrole same bolesti, a uglavnom se preporučuje poboljšanje kvalitete spavanja, privikavanje na prehranu s niskim udjelom soli, smanjenje razine stresa, izbjegavanje kofeina te alkoholnih i duhanskih proizvoda (52, 98, 99). Međutim, sustavni pregled istraživanja nije pronašao dokaze koji bi poduprli ili opovrgnuli ove mjere u terapijskom protokolu. Također, korisno bi bilo vidjeti potencijalne štetne i neželjene učinke modificirane prehrane (100, 101). Standardno liječenje akutne faze bolesti uključuje antivertiginozne lijekove ili supresore vestibularnog sustava, a to podrazumijeva antihistaminike, antikolinergike i benzodiazepine (8). Preporučuje



se njihova ograničena primjena, odnosno korištenje samo tijekom akutnih napadaja vrtoglavice. Kao terapijska opcija održavanja i prevencije novih napadaja, primjenjuju se diuretici ili betahistin (10). Pretpostavlja se da antihistaminici djeluju na principu inhibicije pretjerane periferne i centralne vestibularne aferentne aktivnosti tijekom napadaja, a svojim vazodilatacijskim učinkom utječu na protok unutarnjeg uha (8). Betahistin je strukturni analog histamina koji se široko primjenjuje u Europi, dok je njegova upotreba u SAD-u ograničena zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti (53). Pretpostavka je da diuretici utjecajem na homeostazu elektrolita i tekućine dovode do smanjenja volumena i tlaka endolimfe. (3). Sustavnim pregledom i metaanalizom utvrđeno je kako različita neablativna konzervativna farmakološka terapija nema utjecaja na progresiju gubitka sluha, a dvojbena ostaje i njen učinak na kontrolu vrtoglavice i drugih simptoma (102, 103, 104). Naime, većina randomiziranih kontroliranih istraživanja, s obzirom na prisutnost dokaza slabe kvalitete, nije mogla potvrditi da su diuretici, betahistin, intratimpanalna primjena steroida ili gentamicina te kirurgija endolimfatične vrećice na bilo koji način učinkoviti ili ograničeni u liječenju MB (3, 92, 105).

Cilj intratimpanalnih injekcija kortikosteroida je primjena visoke koncentracije lijeka u unutarnje uho kroz okrugli prozor, izbjegavajući pri tome sustavne nuspojave oralnih kortikosteroida (53). Smatra se da steroidi svoj učinak na ionsku homeostazu i imunološku modulaciju ostvaruju djelujući putem glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptora prisutnih u slušnim i vestibularnim strukturama unutarnjeg uha (56). Međutim, određene studije pokazale su kako intratimpanalna primjena kortikosteroida ima samo prolazan učinak na smanjenje EH i samo kratkoročnu kontrolu nad simptomima. Naime, zamijećeno je kako je navedena terapija učinkovita u samo 5 % oboljelih u pogledu očuvanja od ablativnih kirurških postupaka (64, 106). Međutim, primjena kortikosteroida smatra se sigurnijom opcijom od gentamicina. Nažalost, ne postoji općeprihvaćeni standardi ili upute za specifično doziranje lijekova, moguće nuspojave liječenja ili njihove krajnje učinke (59).

Određena istraživanja navode kako se terapija pozitivnim tlakom, s pomoću Meniettovog uređaja ili s pomoću uređaja za bubnjišnu membransku masažu, pokazala kao uspješna nedestruktivna, minimalno invazivna metoda za bolesnike koji su refraktorni na farmakološku terapiju (107, 108). Međutim, sustavni pregledi randomiziranih istraživanja navode kako nema dokaza koji bi opravdali korištenje Meniettovog uređaja u kontroli MB s obzirom na to da nije postojala značajnija redukcija težine i učestalosti napadaja vrtoglavice, kao i drugih ishoda, u usporedbi s placebo skupinom (109, 110). Također, premda se metoda smatra minimalno invazivnom, ona sa sobom nosi opći rizik od anestezije i samog kirurškog

zahvata te specifične rizike, kao što je timpanoskleroza, perforacija bubnjića i iscjedak iz uha, koji su povezani s postavljanjem ventilacijskih cjevčica u bubnjišnu membranu (63, 111).

Primarna svrha operacije endolimfatične vrećice je ublažavanje hidropsa povećanjem protoka endolimfe iz labirinta prema vrećici, premda mehanizam njenog djelovanja na kontrolu vrtoglavica nije sasvim poznat (3). Može se uzeti u obzir kao nedestruktivna metoda liječenja u farmakoterapijski refraktornim slučajevima s obzirom na to da je rizik od posljedičnog gubitka sluha nizak. Općenito govoreći, postoji niska razina dokaza o učinkovitosti ove metode liječenja u odnosu na kontrolne skupine te su potrebna daljnja kvalitetnija istraživanja (64, 94, 112). Naime, sistemskim pregledom uočen je snažan placebo učinak (53, 113).

Kemijska ablacija provodi se s pomoću gentamicina, ototoksičnog aminoglikozidnog antibiotika koji ima veći afinitet za vestibularne stanice u odnosu na slušne stanice s dlačicama. Povezuje se s gubitkom sluha u 17 % slučajeva. U većine bolesnika potrebna je jedna intratimpanalna injekcija za postizanje željenih rezultata, a kao komplikacije u 1 % do 4 % slučajeva, navode se perforacije bubnjišne membrane ili infekcije (53). Gentamicin se primjenjuje kao terapijska opcija u bolesnika s tvrdokornim i iscrpljujućim napadajima vrtoglavice (8). Međutim, s obzirom na nedefinirane kriterije i ishode liječenja te mali broj randomiziranih kontroliranih istraživanja i ispitanika koji su u njim uključeni, provedena Cochraneova meta-analiza navodi poprilično nesigurne i nejasne dokaze njene učinkovitosti (114).

Kirurške zahvate zahtijeva oko 10 % bolesnika koji su rezistentni na ostale metode liječenja. Potrebno je obratiti pozornost na postojanje kontraindikacija, posebno ako je prisutno kontralateralno oštećenje slušnih i vestibularnih funkcija (76, 79). Bolesnici u krajnjem stadiju bolesti, kada su prisutne refraktorne vrtoglavice i teški gubitak sluha, mogu se podvrgnuti labirintektomiji i ugradnji umjetne pužnice koja pomaže u rehabilitaciji slušne funkcije i suzbijanju tinitusa. Međutim, potreban je oprez u starijih bolesnika zbog rizika od izazivanja trajne nestabilnosti (115). Vestibularna neurektomija je selektivnija tehnika koja cilja na gornji i donju vestibularni živac, uz očuvanje onog kohlearnog, stoga dolazi u obzir u bolesnika s oslabljenom, ali dostatnom slušnom funkcijom (37, 46, 100). Ona sa sobom može nositi posljedice poput curenja cerebrospinalne tekućine, meningitisa, epiduralnog hematoma, gubitka preostale slušne funkcije, paralize facijalnog živca, glavobolje, vestibularne nesigurnosti u hodu, a posebice noću (8, 52, 79).

Preporučuje se primjena vestibularne rehabilitacije koju obično provode fizioterapeuti, a njena svrha je namjerno i opetovano izazivanje simptoma u svrhu privikavanja, kontrole ili smanjenja odgovora na podražaj, odnosno nadomještanje izgubljene vestibularne funkcije korištenjem drugih ravnotežnih putova. Ona pomaže poboljšanju percepcije simptoma vrtoglavice te pospješuje posturalnu kontrolu i kvalitetu života, a implicitni psihoterapijski elementi pridonose smanjenju tjeskobe i anksioznosti (10, 61). Neki ju smatraju nepotrebnom, dok ju drugi preporučuju, ali nakon najmanje nekoliko tjedana od razdoblja remisije bolesti i stabilizacije vestibularne funkcije (63).

### **1.9. Prognoza**

Prirodni tijek bolesti je progresivan, varijabilan i nepredvidiv. Karakteriziraju ga razdoblja remisije i egzacerbacije bolesti, no obično dolazi do smirivanja simptoma i njihove stabilizacije tijekom vremena (10, 76). Naime, razvojem bolesti u velikom broju slučajeva dolazi do smanjenja učestalosti vestibularnih napadaja, dok gubitak sluha i tinitus mogu trajno zaostati (33). No, teške epizode vrtoglavica mogu biti prisutne i u dugogodišnjih bolesnika (10). Premda nakon napadaja obično dolazi do oporavka sluha, progresijom bolesti i opetovanim napadajima on sve više slabi (8, 60). Najveću tendenciju pogoršanja slušnih funkcija zapaža se tijekom prvih 5 do 10 godina trajanja bolesti. Nakon desetogodišnje povijesti bolesti on se uglavnom stabilizira te se može zamijetiti gubitak sluha od 50 dB pri svim frekvencijama (53). Dvadesetogodišnja longitudinalna studija pokazala je kako 82 % bolesnika iskusi umjereno do teško oštećenje sluha (10). Bez liječenja, spontanom remisijom bolesti, 57 % bolesnika postiže kompletnu kontrolu vrtoglavice u dvije godine, a njih 71 % u otprilike osam godina (33, 116). Dostupna randomizirana kontrolirana istraživanja navode da oko 60 % bolesnika u placebo skupinama postiže znatno poboljšanje simptoma, osim onih slušne prirode (10). Osobe kojima je bolest prisutna u jednom uhu imaju veći rizik za njen razvoj i u onom kontralateralnom. Neke studije navode da se to događa u gotovo polovici osoba oboljelih duže od 20 godina (65).

## 1.10. Posljedice

Oboljeli od MB navode značajno pogoršanje kvalitete života u usporedbi sa zdravim pojedincima, pogotovo ako istodobno boluju od migrena. Također, prevalencija anksioznih i depresivnih poremećaja značajno je veća u ovih bolesnika u usporedbi s općom populacijom (59, 117). Prema nekim podacima čak 33 % muškaraca te 41 % žena s MB boluje od depresije (10). Uočeno je da postoji interakcija između fizičkih i psihičkih faktora u razvoju bolesti, odnosno da je prisutan začarani krug međudjelovanja između simptoma somatske prirode i posljedičnog psihološkog stresa. Dramatični napadaji vrtoglavice izgledno povećavaju stupanj anksioznosti i pogoršavaju emocionalno stanje pojedinca, a to posljedično djeluje kao provocirajući čimbenik na pojavu različitih simptoma. Takav se učinak vjerojatno ostvaruje posredovanjem povećane razine stresom izazvanih hormona koji utječu na funkciju autonomnog živčanog sustava (118).

Gotovo svi bolesnici navode vrtoglavicu kao simptom koji ih najviše ometa u svakodnevnom funkcioniranju. One uzrokuju akutni uznemirujući osjećaj gubitka tjelesne kontrole i bespomoćnosti što može izazvati duboki strah od sljedećeg napadaja, a to negativno utječe na osobni, društveni i socioekonomski život pojedinca. Pojedincima koji se negativno nose s bolešću tako što pribjegavaju izolaciji i ograničavanju svakodnevnih društvenih aktivnosti potrebno je pružiti psihološku pomoć i društvenu podršku (61). Starije osobe ili dugogodišnji bolesnici u kojih više nisu prisutni karakteristični vestibularni napadaji mogu i dalje imati napadaje teške nestabilnosti ili nejasnih vrtoglavica (10). Dugoročne posljedice kao što su trajni gubitak sluha i vestibularna hipofunkcija mogu ostati blage do umjerene ili se s vremenom pogoršati te postati teške (3). No, progresijom bolesti gubitak slušne funkcije obično ostaje trajan (60). Šumovi u uhu mogu uzrokovati poteškoće u koncentraciji, komunikaciji te dovesti do anksioznosti, poremećaja spavanja ili čak depresije (4, 119). U bolesnika s bilateralnom MB simptomi mogu fluktuirati na oba uha, a obostrano narušene slušne i vestibularne funkcije značajno umanjuju kvalitetu života (60). Bolesnici s MB imaju više od dvostruko veće izgleda za doživjeti dva ili više iznenadnih padova u godini dana što sa sobom može nositi ozbiljne zdravstvene posljedice kao što je prijelom kuka. Nadalje, budući da bolest obično pogađa radno aktivnu populaciju srednje životne dobi, prisutne su i dugoročne socioekonomske posljedice zbog smanjenja radne sposobnosti i produženja bolovanja (10)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi**

1. Ispitati koji su najčešći simptomi MB u odnosu na stadij bolesti.
2. Utvrditi koliki je prosječni gubitak sluha u svih ispitanika te koliki je prosječni gubitak sluha u ispitanika prema stadiju bolesti.
3. Ispitati koliki je udio ispitanika u različitim stadijima bolesti te koji su tipovi krivulje tonske audiometrije najzastupljeniji u tim stadijima bolesti.
4. Utvrditi funkciju vestibularnog osjetila u svih ispitanika.
5. Ispitati postoji li razlika u karakteristikama slušnih i vestibularnih simptoma u odnosu na dob i spol.

## **2.2. Hipoteze**

1. U ranijim fazama bolesti najčešće su prisutni klasični simptomi MB (vrtoglavica, fluktuacija sluha, punoća i šum u uhu). Progresijom bolesti u razvijenije stadije smanjuje se učestalost vrtoglavica i fluktuacija sluha.
2. Prosječni gubitak sluha u svih ispitanika je 50 dB. Prosječni gubitak sluha u pojedinim skupinama ispitanika prema stadiju bolesti je sljedeći: u prvoj skupini 25 dB, u drugoj 35 dB, u trećoj 50 dB te u četvrtoj 80 dB.
3. Najveći udio ispitanika nalazi se u drugom i trećem stadiju bolesti. Prva dva stadija karakterizira uzlazni tip krivulje na tonskoj audiometriji. U trećem su stadiju najčešće prisutni ravni i silazni tip. U četvrtom stadiju je najzastupljeniji ravni tip krivulje.
4. Ispitanici u prvom i drugom stadiju bolesti pokazuju urednu vestibularnu funkciju. Oni u trećem stadiju uglavnom imaju urednu vestibularnu funkciju, dok je u ispitanika u četvrtom stadiju najčešće prisutna hipofunkcija vestibularnog osjetila.
5. Ne postoji razlika u karakteristikama slušnih i vestibularnih simptoma u odnosu na spol ispitanika, no postoji razlika u odnosu na dob. Naime, u skupini starije životne dobi prisutan je značajno veći prosječni gubitak sluha u dB, kao i razlika u tipu krivulje tonske audiometrije, te značajno veća učestalost hipofunkcije vestibularnog osjetila.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Opis istraživanja**

Predloženo istraživanje je retrospektivna studija u kojoj su korišteni i obrađivani podaci ispitanika te nalazi tonske audiometrije i vestibulometrije iz registra Zavoda za audiologiju pri Klinici za bolesti uha, grla i nosa s kirurgijom glave i vrata u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 1. siječnja 2024. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Ur.br.: 2181-147-01/06/LJ. Z.-24-02). U istraživanju je analizirano 132 ispitanika kojima je zbog simptoma Menierove bolesti napravljen kompletni otorinolaringološki (ORL) pregled, tonska audiometrija i vestibulometrija. Ispitanici su podijeljeni u dvije dobne skupine (42-62 i 63-82 godine).

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici su 132 osobe, odnosno 40 muškaraca i 92 žene, u dobi između 42. i 82. godine života, koje su se u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 1. siječnja 2024. godine javile u Zavod za audiologiju zbog simptoma Menierove bolesti. Svima je napravljena tonska audiometrija i vestibulometrija te im je na osnovu prisutnih simptoma i audiometrijskih zapisa dijagnosticirana definitivna MB.

Kriteriji uključenja: osobe između 42 .i 82. godine života koje su se u periodu od 1. siječnja 2019. godine do 1. siječnja 2024. godine javile u Zavod za audiologiju te kojima je pritom dijagnosticirana definitivna MB prema navedenim kriterijima: najmanje prisutne dvije epizode vrtoglavice (u trajanju od 20 minuta do 12 sati) te tonskom audiometrijom dokumentirani senzorneuralni gubitak sluha na zahvaćenom uhu (najmanje u jednom navratu kroz progresiju bolesti) uz prisutnost fluktuacija sluha, šuma i punoće u zahvaćenom uhu.

Kriteriji isključenja: osobe s bolestima ili prethodnom operacijom srednjeg uha, prethodnom traumom glave ili uha, neoplazmom srednjeg ili unutarnjeg uha, bolesnici koji su prethodno bili podvrgnuti intratimpanalnoj primjeni gentamicina, osobe s neurološkim bolestima te vrtoglavicom druge etiologije.

### **3.3. Materijali**

Materijali ispitivanja su specijalistički ORL nalazi, kao i nalazi tonske audiometrije te vestibulometrije iz registra Zavoda za audiologiju. Anamnestički samo dobili podatke o simptomima MB (vrtoglavica, jednostrani gubitak sluha i fluktuacija sluha, šum u zahvaćenom uhu te punoća u uhu).



Ispitanici su podijeljeni prema spolu i prema dobi u dvije skupine. U prvoj skupini su ispitanici između 42. i 62. godine, a u drugoj skupini su ispitanici između 63 i 82 godine.

Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine prema stadiju bolesti utvrđenom prosječnim gubitkom sluha na nalazima tonske audiometrije. Prvu skupini čine ispitanici s prosječnim gubitkom sluha do 26 dB, u drugoj su skupini ispitanici s prosječnim gubitkom sluha od 26 dB do 40 dB, treću skupini čine ispitanici s prosječnim gubitak sluha od 41 do 70 dB, a u četvrtoj su skupini ispitanici koji imaju prosječni gubitak sluha veći do 70 dB.

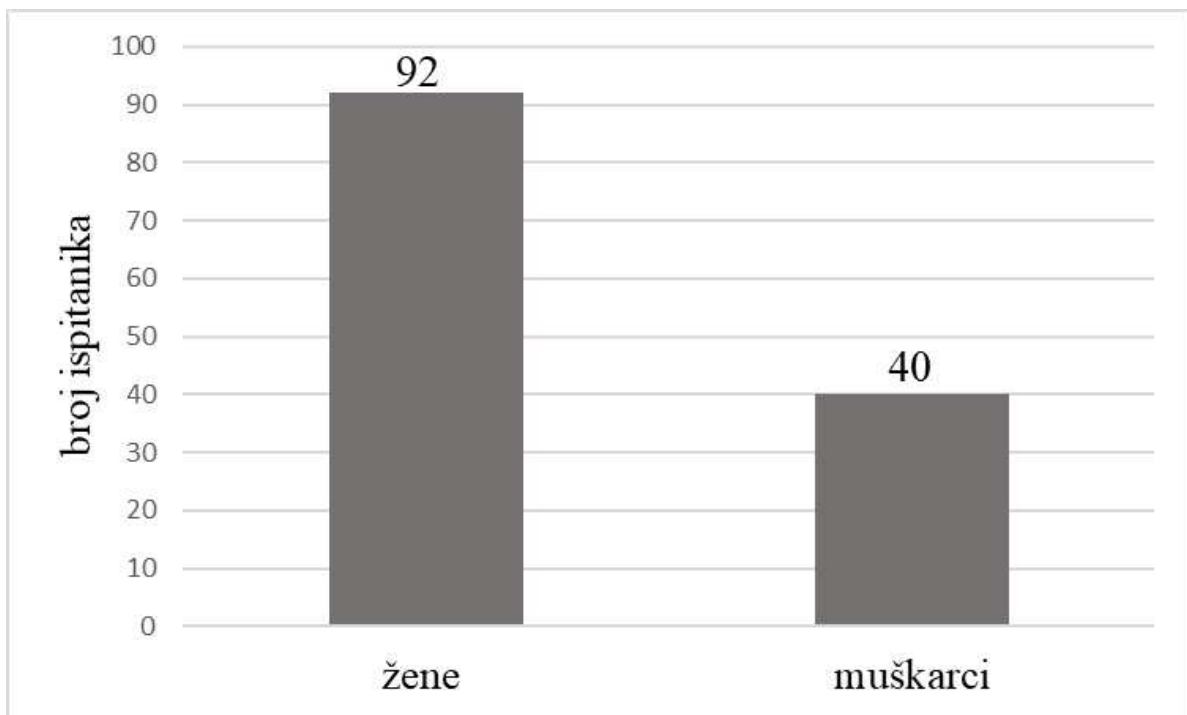
Svim ispitanicima urađena je tonska audiometrija. Prosječni gubitak sluha računao se na 500, 1000, 2000 i 3000 Hz. Naposljetku je svim ispitanicima urađena i vestibulometrija.

### **3.4. Statističke metode**

Prilikom statističke obrade podataka korišten je statistički softver RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. Učestalost analiziranih varijabli opisana je deskriptivnom statistikom. Kategorijske varijable prikazane su cijelim brojevima i postotcima, dok su numeričke varijable prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija. U svrhu testiranja statističkih razlika u kategorijskim varijablama, korišten je Hi-kvadrat test, dok je za iste potrebe s numeričkim varijablama korišten Mann-Whitney U test te Pearsonov korelacijski test za analizu povezanosti numeričkih varijabli. Statistički značajnim se smatralo  $P < 0,05$ .

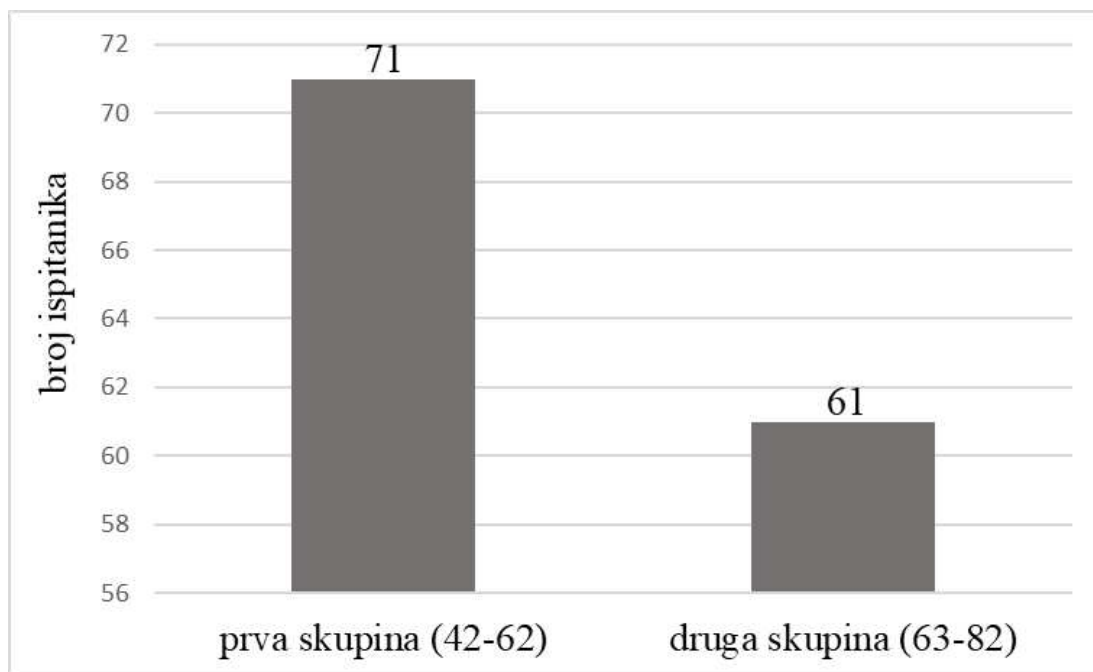
## **4. REZULTATI**

Žene čine 69,7 % ukupnog uzorka ispitanika, dok muškarci čine 30,35 %. Distribucija ispitanika po spolu prikazana je na Slici 4. Nadalje, ispitanici su podijeljeni u dvije dobne skupine. Prvu skupinu čine ispitanici između 42. i 62. godine života (N=71), a drugu skupinu ispitanici između 63. i 82. godine (N=61). Distribucija ispitanika prema dobnim skupinama prikazana je na Slici 5. Naposljetku, ispitanici su podijeljeni u četiri skupine prema prosječnom pragu čujnosti utvrđenom na nalazima tonske audiometrije.



**Slika 4.** Distribucija ispitanika po spolu.

Hi-kvadrat testom utvrđena je statistički značajna razlika između broja muškaraca i žena, odnosno  $P < 0,001$ .



**Slika 5.** Distribucija ispitanika prema dobnim skupinama.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je kako nema statistički značajne razlike u broju ispitanika prema dobnim skupinama ( $P=0,384$ ).

Prosječna životna dob svih ispitanika ( $61,11 \pm 13,56$ ) te prosječna dob zasebno za žene i muškarce prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1.** Prosječna životna dob ispitanika.

	Dob	N (broj ispitanika)
<b>Svi ispitanici</b>	$61,11 \pm 13,56$	132
<b>Žene</b>	$61,3 \pm 13,83$	92
<b>Muškarci</b>	$60,65 \pm 13,07$	40

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.

Zastupljenost simptoma Menierove bolesti u odnosu na stadij bolesti je prikazana u Tablici 2. Uočava se da je najviše ispitanika u trećem (25,77 %) i četvrtom (27,27 %) stadiju bolesti. Najčešći simptomi u prvom i drugom stadiju su vrtoglavica, fluktuacija sluha i šum u uhu. Najčešći simptomi u trećem stadiju su vrtoglavica, šum u uhu te punoća u uhu. Najčešći simptom u četvrtom stadiju bolesti je šum u uhu.

**Tablica 2.** Prikaz učestalosti pojave simptoma kroz četiri stadija Meneirove bolesti.

Simptom	Ukupno (N=132)	Stadij 1 N=31 (23,48%)	Stadij 2 N=31 (23,48%)	Stadij 3 N=34 (25,77%)	Stadij 4 N=36 (27,27%)	P*
<b>Šum u Uhu</b>	126 (95,45%)	30 (96,77%)	26 (87,87%)	34 (100%)	36 (100%)	0,004
<b>Vrtoglavica</b>	111 (84,09%)	31 (100%)	31 (100%)	34 (100%)	15 (41,67%)	<0,001
<b>Punoća u Uhu</b>	85 (64,39%)	19 (61,29%)	16 (51,61%)	27 (79,41%)	23 (63,89%)	0,127
<b>Fluktuacija Sluha</b>	84 (63,64%)	31 (100%)	31 (100%)	22 (64,71%)	0	<0,001
<b>Vestibularna hipofunkcija</b>	34 (25,76%)	0	0	6 (17,65%)	28 (77,78%)	<0,001

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

\*Hi-kvadrat test

Hi-kvadrat testom utvrđena je statistički značajna povezanost stadija bolesti sa šumom u uhu ( $P=0,004$ ), vrtoglavicom ( $P<0,001$ ), fluktuacijom sluha ( $P<0,001$ ) te vestibularnom hipofunkcijom ( $P<0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna povezanost stadija bolesti s prisutnošću punoće u uhu ( $P=0,127$ ).

Ispitivanje vestibularnog osjetila pokazuje urednu vestibularnu funkciju u prvom i drugom stadiju bolesti, u trećem je stadiju, također, najčešće prisutna uredna funkcija, dok je u četvrtom stadiju najčešće prisutna vestibularna hipofunkcija.

Prosječni gubitak sluha u ukupnom uzorku ispitanika iznosi  $50,38 \pm 23,64$  dB. Prosječni gubitak sluha ispitanika u pojedinim stadijima bolesti je prikazan u Tablici 3.

**Tablica 3.** Prosječni gubitak sluha u ispitanika prema stadiju bolesti.

Stadij bolesti	Gubitak sluha (dB)
Prvi stadij	$23,87 \pm 2,49$
Drugi stadij	$33,87 \pm 4,02$
Treći stadij	$55,44 \pm 8,99$
Četvrti stadij	$82,64 \pm 6,15$

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.

Prikaz učestalost tipova krivulja tonske audiometrije u odnosu na stadij bolesti nalazi se u Tablici 4. Hi-kvadrat testom utvrđene su statistički značajne razlike u zastupljenosti svakog tipa krivulje tonske audiometrije u odnosu na stadij bolesti ( $P < 0,001$ ). Naime, u prvom i drugom stadiju bolesti najčešće je prisutan uzlazni tip krivulje, dok je u trećem i četvrtom stadiju najčešće prisutan ravni tip krivulje tonske audiometrije.

**Tablica 4.** Prikaz učestalosti tipova krivulja tonske audiometrije po stadijima bolesti.

Tip krivulje tonske audiometrije	Ukupno (N=132)	Stadij 1 (N=31)	Stadij 2 (N=31)	Stadij 3 (N=34)	Stadij 4 (N=36)	P*
<b>Uzlazni</b>	69 (52,27%)	31 (100%)	30 (96,77%)	8 (23,53%)	0	<0,001
<b>Ravni</b>	51 (38,64%)	0	0	18 (52,94%)	33 (91,67%)	<0,001
<b>Silazni</b>	12 (9,09%)	0	1 (3,23%)	8 (23,53%)	3 (8,33%)	0,005

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

\*Hi-kvadrat test

Učestalost slušnih i vestibularnih simptoma u odnosu na dobne skupine ispitanika prikazana je u Tablici 5. Statističkom analizom, odnosno Hi-kvadrat testom, utvrđeno je kako ne postoje značajne razlike u učestalosti simptoma šuma u uhu ( $P=0,056$ ) i punoće u uhu ( $P=0,656$ ), no utvrđene su značajne razlike u učestalosti simptoma vrtoglavice i fluktuacije sluha, kao i vestibularne hipofunkcije ( $P<0,001$ ). Naime, vrtoglavice i fluktuacije sluha su češće prisutne u mlađoj dobnoj skupini, dok se vestibularna hipofunkcija češće pojavljuje u starijih ispitanika.

**Tablica 5.** Učestalost slušnih i vestibularnih simptoma u odnosu na dobne skupine.

Simptom	Ukupno (N=132)	Skupina 1 N=71 (53,79%)	Skupina 2 N=61 (46,21%)	P*
<b>Šum u uhu</b>	126 (95,45%)	65 (91,55%)	61 (100%)	0,056
<b>Vrtoglavica</b>	111 (84,09%)	71 (100%)	40 (65,57%)	<0,001
<b>Punoća u uhu</b>	85 (64,39%)	44 (61,97%)	41 (67,21%)	0,656
<b>Fluktuacija sluha</b>	84 (63,64%)	71 (100%)	13 (21,31%)	<0,001
<b>Vestibularna hipofunkcija</b>	34 (25,76%)	1 (1,41%)	33 (54,1%)	<0,001

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

\*Hi-kvadrat test

Razlike u učestalosti simptoma bolesti u odnosu na spol ispitanika prikazane su u Tablici 6. Hi-kvadrat testom utvrđeno je kako ne postoje statistički značajne razlike u učestalosti svih simptoma bolesti u odnosu na spol ispitanika ( $P>0,05$ ).

**Tablica 6.** Učestalost slušnih i vestibularnih simptoma u odnosu na spol ispitanika.

Simptom	Ukupno (N=132)	Muškarci N=40 (30,30%)	Žene N=92 (69,70%)	P*
Šum u uhu	126 (95,45%)	40 (100%)	86 (93,48%)	0,230
Vrtoglavica	111 (84,09%)	35 (87,5%)	76 (82,61%)	0,654
Punoća u uhu	85 (64,39%)	24 (60%)	61 (66,30%)	0,618
Fluktuacija sluha	84 (63,64%)	26 (65%)	58 (63,04%)	0,985
Vestibularna hipofunkcija	34 (25,76%)	8 (20%)	26 (28,26%)	0,434

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

\*Hi-kvadrat test

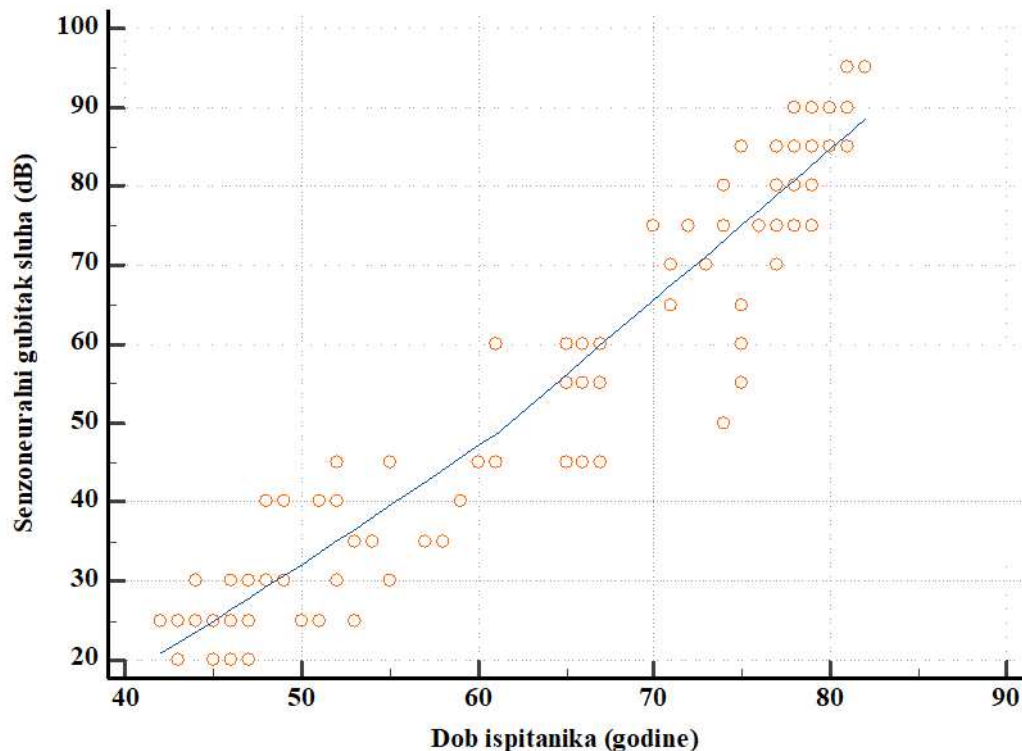
U Tablici 7 navedene su vrijednosti prosječnog gubitka sluha u odnosu na dob, dok grafički prikaz na Slici 6 prikazuje korelaciju dobi ispitanika s razinom senzorneuralnog gubitka sluha u decibelima (dB). Stariji ispitanici imaju veći prosječan gubitak sluha (72,79 dB) u odnosu na mlađe ispitanike (31,13 dB).

**Tablica 7.** Prosječni gubitak sluha u odnosu na dobne skupine.

Dobna skupina	Gubitak sluha (dB)
Mlađa skupina (41-62)	31,13 ± 8,38
Starija skupina (63-82)	72,79 ± 13,77

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.





**Slika 6.** Grafički prikaz korelacije dobi ispitanika i senzoneuralnog gubitka sluha u decibelima (dB).

Na temelju grafičkog prikaza na Slici 6 te provedbom Pearsonovog testa korelacije, utvrđena je statistički značajna jaka linearna korelacija između dobi ispitanika i senzoneuralnog gubitka sluha ( $P < 0,001$  te  $\rho = 0,956$ ). Odnosno, mlađi ispitanici imaju statistički značajno manji gubitak sluha u odnosu na starije ispitanike.

Nadalje, prosječni gubitak sluha u odnosu na spol ispitanika prikazan je u Tablici 8. Mann-Whitney U testom utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednosti prosječnog gubitka sluha prema spolu ispitanika ( $P < 0,001$ ). Odnosno, utvrđeno je kako žene imaju statistički značajno veći gubitak sluha u odnosu na muškarce.

**Tablica 8.** Prosječni gubitak sluha u odnosu na spol ispitanika.

<b>Spol</b>	<b>Gubitak sluha (dB)</b>
Žene	51,25 ± 24,36
Muškarci	48,37 ± 22,08

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

Razlike u učestalosti tipova krivulja tonske audiometrije u odnosu na dobne skupine prikazane su u Tablici 9. Hi-kvadrat testom utvrđene su statistički značajne razlike u zastupljenosti svih tipova krivulja prema dobnim skupinama. Naime, mlađa dobna skupina ima statistički značajno češće prisutan uzlazni tip krivulje ( $P < 0,001$ ), dok se u starijoj dobnoj skupini češće može zapaziti ravni ( $P < 0,001$ ) i silazni tip krivulje ( $P = 0,004$ ).

**Tablica 9.** Tipovi krivulje tonske audiometrije u odnosu na dobne skupine.

Tip krivulje tonske Audiometrije	Ukupno (N=132)	Skupina 1 (N=71)	Skupina 2 (N=61)	P*
<b>Uzlazni</b>	69 (52,27%)	69 (100%)	0	<0,001
<b>Ravni</b>	51 (38,64%)	1 (1,96%)	50 (98,04%)	<0,001
<b>Silazni</b>	12 (9,09%)	1 (8,33%)	11 (91,67%)	0,004

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

\*Hi-kvadrat test

Naposljetku, razlike u učestalosti pojedinih tipova krivulja u odnosu na spol ispitanika prikazane su u Tablici 10. Hi-kvadrat testom tvrdene su statistički značajne razlike u zastupljenosti uzlaznog ( $P < 0,001$ ) i ravnog ( $P = 0,008$ ) tipa krivulje, dok u silaznom tipu krivulje nisu utvrđene statistički značajne razlike. Žene imaju češće prisutan uzlazni i ravni tip krivulje u odnosu na muškarce.

**Tablica 10.** Tipovi krivulje tonske audiometrije u odnosu na spol ispitanika.

Tip krivulje tonske Audiometrije	Ukupno (N=132)	Žene (N=92)	Muškarci (N=40)	P*
<b>Uzlazni</b>	69 (52,27%)	49 (71,01%)	20 (28,99%)	<0,001
<b>Ravni</b>	51 (38,64%)	35 (68,63%)	16 (31,37%)	0,008
<b>Silazni</b>	12 (9,09%)	8 (66,67%)	4 (33,33%)	0,248

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

\*Hi-kvadrat test

## **5. RASPRAVA**

Prosječna životna dob naših ispitanika iznosi 61 godinu, što je otprilike u skladu s rezultatima populacijske studije Thompson-Harveya i suradnika koja navodi srednju vrijednost od 65 godina (37). Simo i suradnici te Bruderer i suradnici u svojim studijama naglašavaju važnost bioloških te socioekonomskih i okolišnih faktora na prevalenciju bolesti u populaciji. Naime, zamijećeno je kako je bolest znatno češća prisutna u žena i starijih osoba pa se očekuje da će zemlje s takvom demografskom strukturom imati i veću zastupljenost bolesti u svojoj populaciji (37, 120, 121). To je u skladu s našim istraživanjem u kojem udio žena u ukupnom uzorku ispitanika iznosi oko 70 %. Međutim, Ihler sa suradnicima te Xie sa suradnicima u svojim istraživanjima ne navode razlike u učestalosti bolesti između spolova ili navode tek blago veću prevalenciju u žena (69, 122). Nepredvidiva priroda napadaja vrtoglavice ima snažan utjecaj na pojavu anksioznosti i nervoze koje se spominju kao najčešći popratni simptomi MB, a Cao i suradnici u svom istraživanju navode da su one prisutne u čak 98 % ispitanika (35).

Rezultati naše studije o učestalosti simptoma kroz stadije bolesti u skladu su s rezultatima Sobhya i suradnika koji navode da je na početku bolesti češća pojava vrtoglavica, dok kasnije stadije sve više karakterizira vestibularna nestabilnost (80). Također, naši rezultati u suglasnosti su s literaturnim podacima Shaabanija i suradnika te Oliveira i suradnika koji navode da su reverzibilne fluktuacije sluha (oko 20 do 30 dB) obično prisutne tijekom početne faze bolesti te se s progresijom bolesti smiruju, dok gubitak sluha ostaje trajan, najčešće umjeren ili težak (87, 123). Nasuprot tome, Huang i suradnici nisu pronašli značajne razlike u učestalosti kliničkih simptoma, niti u zastupljenosti abnormalnih nalaza različitih vestibularnih testova, kroz četiri stadija bolesti. To sugerira da podjela na stadije u ovisnosti o težini gubitka sluha loše odražava težinu same bolesti. S druge strane, broj patološki promijenjenih vestibularnih organa, utvrđen komplementarnim vestibularnim testovima, potencijalno bi mogao poslužiti kao dobar objektivni pokazatelj klinički utvrđene ozbiljnosti napadaja vrtoglavice. Međutim, potrebna su daljnja unapređenja različitih testova i kvantificiranog prikaza stupnja vestibularnog oštećenja (82).

Dobiveni podaci pokazali su statistički značajno veću učestalost simptoma vrtoglavice i fluktuacije sluha u mlađe dobne skupine u odnosu na stariju skupinu. Albeta i suradnici te Kotimatiki i suradnici u svojim studijama smatraju da na slušne funkcije prvenstveno utječe dužina trajanja same bolesti, a tek u manjoj mjeri dob ispitanika (124, 125). Naime, fluktuirajuća priroda gubitka sluha povezuje se s kraćom povijesti bolesti, dok dugogodišnji bolesnici obično nemaju poboljšanje slušnih funkcija između napadaja (126). Također, sveobuhvatna longitudinalna studija Hupperta i suradnika kojom je praćen dugogodišnji tijek

MB navodi kako se učestalost epizoda vrtoglavice smanjuje unutar 5 do 10 godina te da je remisija bolesti u većini slučajeva spontana (127). Za očekivati bi bilo da stariji ispitanici imaju dužu povijest bolesti te da su naši rezultati u skladu s ostalim istraživanjima. Međutim, postoje i studije koje navode da težina vestibularnih simptoma (učestalost i trajanje napadaja vrtoglavice), tinitusa i punoće u uhu nije bila povezana s dužinom trajanja bolesti, ali je zamijećena povezanost između dužine trajanja bolesti i prosječnog praga čujnosti (70, 126, 128). Nadalje, nismo pronašli razliku u učestalosti simptoma u odnosu na spol ispitanika. Slično tomu, Havia i suradnici navode kako nisu zabilježili statistički značajne razlike u intenzitetu, trajanju i učestalosti napadaja vrtoglavice između muškaraca i žena, kao ni između onih s unilateralnom i bilateralnom MB (129).

Prosječan gubitak sluha naših ispitanika iznosi  $50,38 \pm 23,64$  dB na zahvaćenom uhu. Istraživanja Huanga i suradnika te Hannigana i suradnika navode otprilike jednaku vrijednost te spominju izmjerenu vrijednost od  $20 \pm 13$  dB na kontralateralnoj zdravoj strani (82, 130). Stariji ispitanici su imali značajno veći prosječan gubitak sluha (72,79 dB) u odnosu na mlađe ispitanike (31,13 dB), a statistički značajnu linearnu poveznicu između dobi ispitanika i stupnja oštećenja sluha potvrđuju i drugi podaci iz literature koji navode da stariji ispitanici bilježe najveći gubitak sluha, ali i znatno narušenu posturalnu stabilnost (131). Međutim, prilikom interpretacije dobivenih rezultata, u obzir se mora uzeti i pojava staračke naglušnosti, odnosno prezbiakuzije, koja može vršiti znatan utjecaj na vrijednosti prosječnog gubitka sluha u starijih ispitanika u odnosu na mlađe (132, 133). Naši rezultati sugeriraju na veći gubitak sluha u žena, kao i češću prisutnost uzlaznog i ravnog tipa krivulje, no budući da pretragom literature nismo naišli na slična zapažanja, već na ona koja ne navode značajne razlike među spolovima, potrebno je napraviti opsežnija istraživanja (125). Dvije studije s nešto manjim brojem ispitanika od naše, ali također s najvećom zastupljenošću ispitanika u trećem stadiju bolesti, navode približno jednake vrijednosti prosječnog praga čujnosti u odnosu na stadije bolesti (82, 134). Oporavak slušne funkcije moguć je i u trećem stadiju, međutim, on teče sporije nego u prethodna dva stadija u kojima je za obnovu sluha u prosjeku potrebno dva do tri mjeseca (135).

Nadalje, uočavamo nadmoćnu zastupljenost (100 %) uzlaznog tipa krivulje u mlađoj skupini te ravnog i silaznog u starijoj dobnoj skupini (redom 98,04 % i 91,67 %). To se može objasniti dužim trajanjem bolesti (u starijih bolesnika) koje je povezano s progresivnim gubitkom sluha pri svim frekvencijama i posljedičnim ravnim tipom krivulje na tonskoj audiometriji (87, 124). Shodno tome, u prvom i drugom stadiju bolesti gotovo svi ispitanici imaju uzlazni tip krivulje, dok je u trećem (52,94 %), a pogotovo u četvrtom stadiju (91,67 %) najčešće prisutan ravni tip. Pregledom literature, uglavnom smo naišli na slična opažanja,

premda se nerijetko spominje i vršni oblik krivulje (obrnuto slovo V) u ranijim fazama bolesti. Međutim, dijagnoza bolesti se ne može postaviti prema izgledu audiograma jer ne postoji specifični i patognomonični uzorak za MB (80, 136, 137). Inicijalni gubitak sluha pri srednjim (između 500 i 2000 Hz) i visokim (od 2000 do 8000 Hz) frekvencijama ima goru prognozu što se tiče progresije bolesti nego onaj koji zahvaća niske frekvencije (između 125 i 500 Hz) (136, 137).

Promatrajući vestibularnu funkciju kroz različite stadije bolesti, uočili smo njeno progresivno pogoršanje usporedno sa značajnim oštećenjem sluha. Vestibularna hipofunkcija javlja se tek u trećem stadiju, u 17,65 % ispitanika, dok je u četvrtom stadiju prisutna u čak njih 77,78 %. Naši rezultati podupiru rezultate istraživanja McMullena i suradnika te Suna i suradnika koja navode da postoji statistički značajna poveznica između audiometrijski definiranog stadija bolesti i stupnja unilateralne slabosti na kalorijskom testiranju (138, 139). Nasuprot tome, studije Maihoubi i suradnika te Sobhya i suradnika tvrde kako audiometrijske promjene nisu u izravnoj korelaciji sa stupnjem vestibularnog oštećenja (80, 134). Nesklad u pojavnosti i povezanosti slušnih i vestibularnih simptoma može se objasniti prethodnim patohistološkim nalazima koji sugeriraju da hidropsne promjene počinju u vrhu pužnice te se progresijom bolesti postupno šire i prema ostalim strukturama unutarnjeg uha, sve do konačnog zahvaćanja i polukružnih kanalića. Također, to bi moglo objasniti i tipičan niskofrekventni gubitak sluha u ranijim stadijima bolesti koji u konačnici ipak progredira i zahvaća sve frekvencije. Međutim, većina radioloških studija navodi kako je EH najzastupljeniji u vestibularnim strukturama, a ne u slušnim, stoga su potrebna daljnja istraživanja zamršenih patofizioloških mehanizama same bolesti kako bi se moglo na njih uzročno i ciljano terapijski djelovati (70, 134).

S obzirom na popriličnu neujednačenost dijagnostičkih kriterija tijekom vremena te manji broj novijih studija koje se oslanjaju na modificirane smjernice iz 2015. godine, bilo je poteškoća u pronalasku i analizi relevantne literature za usporedbu s našim istraživanjem. Prilikom razmatranja simptoma bolesti, nažalost, nismo uzeli u obzir bolesnike s vjerojatnom dijagnozom MB, premda znamo da veliki broj bolesnika inicijalno ima upravo nespecifičnu kliničku sliku. Također, postoje određena ograničenja prilikom interpretacije dobivenih rezultata s obzirom na to da podaci o dužini trajanja bolesti i učestalosti simptoma nisu sasvim pouzdani. Za buduća istraživanja predlaže se opsežnija anamnestička i dijagnostička obrada, uključivanje većeg broja ispitanika te duži period praćenja.

## **6. ZAKLJUČAK**



Menierova bolest se rijetko pojavljuje u općoj populaciji, a dodatne otegotne okolnosti prilikom njene dijagnostike čine heterogena i nespecifična klinička slika, strogi dijagnostički kriteriji, nepredvidiv prirodni tijek bolesti te mogućnost preklapanja simptoma s raznim patološkim stanjima. Prepoznavanje i praćenje karakteristika slušnih i vestibularnih simptoma predstavlja temelj za postavljanje ispravne dijagnoze, no rano otkrivanje bolesti često ograničava prisutnost diskretne i monosimptomatske kliničke prezentacije.

Uočava se statistički značajna povezanost učestalosti svih simptoma, osim punoće u uhu, sa stadijem bolesti. U prva dva stadija najčešće su prisutni klasični simptomi (vrtoglavica, fluktuacija sluha i šum u uhu), dok treći i četvrti stadij karakterizira postupno smanjenje učestalosti fluktuacija sluha i vrtoglavica. U prvom i drugom stadiju prevladava uzlazni tip krivulje tonske audiometrije, dok je u trećem i četvrtom stadiju najčešće prisutan ravni tip.

Bolesnici u četrdesetim i pedesetim godinama života imaju značajno veću učestalost napadaja vrtoglavice i fluktuacija sluha u odnosu prema bolesnicima starijim od šezdeset godina. Starija dobna skupina ima značajno češće prisutnu vestibularnu hipofunkciju te veći prosječan gubitak sluha (72 dB) u odnosu na mlađu skupinu (31 dB). U mlađih bolesnika dominantno je zastupljen uzlazni tip krivulje tonske audiometrije, dok u starijih značajno prevladava ravni i silazni tip krivulje.

Razlike u karakteristikama simptoma između pojedinih stadija bolesti te dobnih skupina mogu se objasniti dužinom trajanja bolesti i prirodnim učinkom starenja na gubitak sluha. Naime, duža prisutnost bolesti povezuje se sa spontanom remisijom napadaja vrtoglavice i fluktuacija sluha, ali i trajnim progresivnim gubitkom slušnih i vestibularnih funkcija. Prilikom interpretacije rezultata, u obzir treba uzeti i učinak češće pojave prezbiakuzije, odnosno staračke naglušnosti, u starijoj skupini bolesnika.

Ne bilježe se razlike u učestalosti slušnih i vestibularnih simptoma u odnosu na spol bolesnika. Međutim, prisutan je neočekivano veći prosječan gubitak sluha u žena u odnosu na muškarce, kao i češća prisutnost uzlaznog i ravnog tipa krivulje tonske audiometrije. S obzirom na nedostatak sličnih literaturnih zapažanja, predlažu se daljnja ispitivanja koja bi potvrdila ili opovrgnula dobivene rezultate te dala adekvatno objašnjenje.

## **7. LITERATURA**

1. Rizk HG, Mehta NK, Qureshi U, Yuen E, Zhang K, Nkrumah Y i sur. Pathogenesis and etiology of Ménière disease: a scoping review of a century of evidence. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148:360-8.
2. Moleon MDC, Torres-Garcia L, Batuecas-Caletrio A, Castillo-Ledesma N, Gonzalez-Aguado R, Magnoni L i sur. A predictive model of bilateral sensorineural hearing loss in Meniere disease using clinical data. *Ear Hear.* 2022;43:1079-85.
3. Zhang S, Guo Z, Tian E, Liu D, Wang J, Kong W. Meniere disease subtyping: the direction of diagnosis and treatment in the future. *Expert Rev Neurother.* 2022;22:115-27.
4. Zhang Y, Liu B, Wang R, Jia R, Gu X. Characteristics of the cochlear symptoms and functions in Meniere's disease. *Chin Med J.* 2016;129:2445-50.
5. van der Lubbe MFJA, Vaidyanathan A, Van Rompaey V, Postma AA, Bruintjes TD, Kimenai DM i sur. The "hype" of hydrops in classifying vestibular disorders: a narrative review. *J Neurol.* 2020;267:197-211.
6. Liu Y, Jia H, Shi J, Zheng H, Li Y, Yang J i sur. Endolymphatic hydrops detected by 3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI following intratympanic injection of gadolinium in the asymptomatic contralateral ears of patients with unilateral Ménière's disease. *Med Sci Monit.* 2015;21:701-7.
7. Semaan MT, Megerian CA. Ménière's disease: a challenging and relentless disorder. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:383-403.
8. Mohseni-Dargah M, Falahati Z, Pastras C, Khajeh K, Mukherjee P, Razmjou A i sur. Meniere's disease: pathogenesis, treatments, and emerging approaches for an idiopathic bioenvironmental disorder. *Environ Res.* 2023:116972.
9. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF i sur. Meniere's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2016:16028.
10. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R i sur. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162:415-34.
11. Magariños M, Contreras J, Aburto MR, Varela-Nieto I. Early development of the vertebrate inner ear. *Anat Rec (Hoboken).* 2012;295:1775-90.
12. Bruss DM, Shohet JA. Neuroanatomy, ear. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551658/>.*
13. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Osjetni organi. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, urednici. *Anatomija čovjeka. 2. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 554-8.

14. Corrêa DG, Hygino da Cruz LC, Freddi TAL. The vestibulocochlear nerve: anatomy and pathology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2023;44:81-94.
15. Benoudiba F, Toulgoat F, Sarrazin JL. The vestibulocochlear nerve (VIII). *Diagn Interv Imaging.* 2013;94:1043-50.
16. Maslovara S, Ajduk J, Butković-Soldo S, Begić D, Birtić D, Dolić K i sur. Vestibularno osjetilo i ravnoteža. U: Maslovara S, urednik. *Otoneurologja.* Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 23-34.
17. Paulsen F, Waschke J. Uho. U: Marušić A, Dragica Bobinac, Katavić V, urednici. *Sobotta, Atlas anatomije čovjeka, Glava, vrat i neuroanatomija.* 23. izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2013. str.155.
18. Zhang K, Wang F, Zhang Y, Li M, Shi X. Anatomic investigation of the labyrinthine artery. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2002;37:103-5.
19. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Slušni sustav. U: Heffer M, Puljak L, Kostić S, urednici. *Neuroznanost.* 5. izdanje. Zagreb : Medicinska naklada; 2016. str. 284-91.
20. Guyton C, Hall JE. Osjet sluha. U: Andreis I, Kukulja Taradi S, Taradi M, urednici. *Medicinska fiziologija: udžbenik.* 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 673-8.
21. SPIE - the international society for optics and photonics [Internet]. *Spie.org.* 2024 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://spie.org/news/5504-observing-cochlear-function#B2>.
22. Junqueira LC, Carneiro H. Osjetni organi. U: Bradamante Ž, Kostović-Knežević Lj, urednici. *Osnove histologije: udžbenik i atlas.* 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 484-7.
23. White HJ, Peterson DC. Anatomy, head and neck, ear, organ of Corti [Internet]. *Nih.gov. StatPearls Publishing;* 2019 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538335/>.
24. Guinan JJ. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear.* 2006;27:589-607.
25. Lichtenhan JT, Wilson US, Hancock KE, Guinan JJ. Medial olivocochlear efferent reflex inhibition of human cochlear nerve responses. *Hear Res.* 2016;333:216-24.
26. Ekdale EG. Form and function of the mammalian inner ear. *J Anat.* 2016;228:324-37.

27. Mladina R, Bumber Ž, Prgomet D, Ivković M, Prstačić R, Šubarić M i sur. Otologija. U: Mladina R, urednik. Otorinolaringologija: udžbenik Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu. Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 9-16.
28. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Vestibularni sustav. U: Heffer M, Puljak L, Kostić S, urednici. Neuroznanost. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 304-11.
29. Cole SR, Honaker JA. Benign paroxysmal positional vertigo: Effective diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet]. 2022;89:653–62. [citirao 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ccjm.org/content/89/11/653>.
30. Guyton C, Hall JE. Nadzor moždane kore i moždanog debla nad motoričkim funkcijama. U: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, urednici. Medicinska fiziologija: udžbenik. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 715-7.
31. Kim DK, Kim DR, Jeong SH, Kim GJ, Chang KH, Jun BC. Analysis of the coplanarity of functional pairs of semicircular canals using three-dimensional images reconstructed from temporal bone magnetic resonance imaging. *J Laryngol Otol*. 2015;129:430-4.
32. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol*. 2016;263:71-81.
33. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Menière's disease. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:257-77.
34. Chen JY, Guo ZQ, Wang J, Liu D, Tian E, Guo JQ i sur. Vestibular migraine or Meniere's disease: a diagnostic dilemma. *J Neurol*. 2023;270:1955-68.
35. Cao X, Zhou Y, Li T, Wang C, Wu P. Symptom networks analysis among people with Meniere's disease: Application for nursing care. *Int J Nurs Sci*. 2024;11:214-21.
36. Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease. *Ear Hear*. 2014;35:162-9.
37. Thompson-Harvey A, Friedland DR, Adams JA, Tong L, Osinski K, Luo J. The demographics of Menière's disease: selection bias or differential susceptibility? *Otol Neurotol*. 2023;44:95-102.
38. Vibert D, Caversaccio M, Häusler R. Meniere's disease in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:1041-6.
39. Wang C, Wu CH, Cheng PW, Young YH. Pediatric Meniere's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;105:16-19.

40. Furman JM, Goldstein A. Vertigo. U: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL i sur. Swaiman's Pediatric Neurology. Šesto izdanje. Elsevier; 2017. str. 52-7.
41. Perez-Carpena P, Lopez-Escamez JA. Current understanding and clinical management of Meniere's disease: a systematic review. *Semin Neurol.* 2020;40:138-50.
42. Hornibrook J, Bird P. A new theory for Ménière's disease: detached saccular otoconia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156:350-2.
43. Gürkov R. Ménière and friends: imaging and classification of hydropic ear disease. *Otol Neurotol.* 2017;38:539-44.
44. Lopez-Escamez JA, Batuecas-Caletrio A, Bisdorff A. Towards personalized medicine in Ménière's disease. *F1000Res.* 2018;7:F1000.
45. Parra-Perez AM, Lopez-Escamez JA. Types of inheritance and genes associated with familial Meniere disease. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2023;24:269-79.
46. Escalera-Balsera A, Roman-Naranjo P, Lopez-Escamez JA. Systematic review of sequencing studies and gene expression profiling in familial Meniere disease. *Genes (Basel).* 2020;11:1414.
47. Kim SY, Song YS, Wee JH, Min C, Yoo DM, Choi HG. Association between Ménière's disease and thyroid diseases: a nested case-control study. *Sci Rep.* 2020;10:18224.
48. Kim MH. Population-based study for the comorbidities and associated factors in Ménière's disease. *Sci Rep.* 2022;12:8266.
49. Xu W, Li X, Song Y, Kong L, Zhang N, Liu J i sur. Ménière's disease and allergy: epidemiology, pathogenesis, and therapy. *Clin Exp Med.* 2023;23:3361-71.
50. Foster CA, Breeze RE. The Meniere attack: an ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues. *Med Hypotheses.* 2013;81:1108-15.
51. Kim SY, Lee CH, Yoo DM, Kwon MJ, Kim JH, Kim JH i sur. Association between Meniere disease and migraine. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148:457-64.
52. Liu Y, Yang J, Duan M. Current status on researches of Meniere's disease: a review. *Acta Otolaryngol.* 2020;140:808-12.
53. Rosen CA, Gray, Ha P, Limb C; Park S, Richter G. Peripheral vestibular disorders. U: Ward BK, Carey JP, urednici. *Bailey's head and neck surgery: otolaryngology: volume two.* 6. izdanje. Wolters Kluwer Health; 2022. str. 3218-21.
54. Yang CH, Yang MY, Hwang CF, Lien KH. Functional and molecular markers for hearing loss and vertigo attacks in Meniere's disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24:2504.

55. Oberman BS, Patel VA, Cureoglu S, Isildak H. The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37:250-63.
56. Zhang DG, Yu WQ, Liu JH, Kong LG, Zhang N, Song YD i sur. Serum/glucocorticoid-inducible kinase 1 deficiency induces NLRP3 inflammasome activation and autoinflammation of macrophages in a murine endolymphatic hydrops model. *Nat Commun.* 2023;14:1249.
57. Liu W, Molnar M, Garnham C, Benav H, Rask-Andersen H. Macrophages in the human cochlea: saviors or predators- a study using super-resolution immunohistochemistry. *Front Immunol.* 2018;9:223.
58. Sarna B, Abouzari M, Lin HW, Djalilian HR. A hypothetical proposal for association between migraine and Meniere's disease. *Med Hypotheses.* 2020;134:109430.
59. Wang B, Li Y, Zhang Q, Sun J, Tian Y, Ma D, Leng H. A bibliometric and visualization study of Meniere's disease: Current status and global hotspots and emerging trends. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:e33156.
60. Wu V, Sykes EA, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Approach to Ménière disease management. *Can Fam Physician.* 2019;65:463-7.
61. Talewar KK, Cassidy E, McIntyre A. Living with Ménière's disease: an interpretative phenomenological analysis. *Disabil Rehabil.* 2020;42:1714-26.
62. Newman-Toker DE, Edlow JA. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based approach to diagnosing acute dizziness and vertigo. *Neurol Clin.* 2015;33:577-99.
63. Maslovara S, Ajduk J, Butković-Soldo S, Begić D, Birtić D, Dolić K i sur. Menierova bolest. U: Maslovara S, urednik. *Otoneurologja.* Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 171-3.
64. Magnan J, Özgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Escamez AL, Magnusson M i sur. European position statement on diagnosis, and treatment of Meniere's disease. *J Int Adv Otol.* 2018;14:317-21.
65. Koenen L, Andaloro C. Meniere Disease. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536955/StatPearls>.
66. Pyykkö I, Manchaiah V, Zou J, Levo H, Kentala E. Do patients with Ménière's disease have attacks of syncope? *J Neurol.* 2017;264:48-54.
67. Senofsky N, Faber J, Bozovic D. Vestibular drop attacks and Meniere's disease as results of otolithic membrane damage - a numerical model. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2023;24:107-15.

68. Alsarhan H. Identification of early-stage Meniere's disease as a cause of unilateral tinnitus. *J Otol.* 2021;16:85-8.
69. Ihler F, Stoycheva I, Spiegel JL, Polterauer D, Müller J, Strobl R, Grill E. Diagnosis of Menière's disease according to the criteria of 2015: characteristics and challenges in 96 patients. *J Vestib Res.* 2022;32:271-83.
70. de Pont LMH, van Steekelenburg JM, Verhagen TO, Houben M, Goeman JJ, Verbist BM i sur. Hydropic ear disease: correlation between audiovestibular symptoms, endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier impairment. *Front Surg.* 2021;8:758947.
71. Figueiredo RR, Azevedo AA de, Penido N de O. Ménière's disease and tinnitus [Internet]. *InTech*; 2017 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5772/66390>.
72. Levo H, Kentala E, Rasku J, Pyykkö I. Aural fullness in Ménière's disease. *Audiol Neurootol.* 2014;19:395-9.
73. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M i sur., Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25:1-7.
74. Gürkov R, Hornibrook J. On the classification of hydropic ear disease (Menière's disease). *HNO.* 2018;66:455-63.
75. Gupta M, Gupta M, Gupta A. A clinical approach to diagnosis and management of vertigo in the emergency room setting. *APIK Jour of Inter Med.* 2023;11:250-6. |
76. Cikojević D, Čolović Z, Dolić K, Drviš P, Grgec M, Ivkić M i sur. *Otologija. U: Drviš P, urednik. Otorinolaringologija s kirurgijom glave i vrata. Split: Redak; 2019. str. 37.*
77. Salmon MK, Brant J, Leibowitz D. Audiogram Interpretation [Internet]. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578179/>.*
78. Dizziness and balance. Hearing loss in Meniere's disease [Internet]. 2023 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <https://dizziness-and-balance.com/disorders/menieres/hearing.html>.
79. Katić V, Prgomet D. *Audiologija. U: Katić V, Prgomet D, urednici. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata: priručnik. Zagreb: Naklada Ljevak; 2009. str. 44-5.*
80. Sobhy OA, Elmoazen DM, Abd-Elbaky FA. Towards a new staging of Ménière's disease: a vestibular approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39:419-28.



81. Pooja Nagarajan, Thangaraj MS. Comparison of glycerol test, ECochG and VEMP findings in patients with Meniere's disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74:668-74.
82. Huang S, Zhou H, Zhou E, Zhang J, Feng Y, Yu D i sur. A New Proposal for severity evaluation of Menière's disease by using the evidence from a comprehensive battery of auditory and vestibular tests. *Front Neurol.* 2020;11:785.
83. Bernaerts A, De Foer B. Imaging of Ménière disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2019;29:19-28.
84. Lopez-Escamez JA, Attyé A. Systematic review of magnetic resonance imaging for diagnosis of Meniere disease. *J Vestib Res.* 2019;29:121-9.
85. Young YH. Potential application of ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials in Meniere's disease: a review. *Laryngoscope.* 2013;123:484-91.
86. Dorbeau C, Bourget K, Renard L, Calais C, Bakhos D. Vestibular evoked myogenic potentials. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021;138:483-8.
87. Shaabani M. Hearing and vestibular testing in Menière's disease [Internet]. *IntechOpen;* 2022 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107945>.
88. Kaci B, Nooristani M, Mijovic T, Maheu M. Usefulness of video head impulse test results in the Identification of Meniere's disease. *Front Neurol.* 2020;11:581527.
89. Oliveira LNR, Oliveira CLA, Lopes KC, Ganança FF. Diagnostic assessment of patients with Meniere's disease through caloric testing and the video-head-impulse test. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;87:428-33.
90. Tamanini JB, Mezzalira R, Vallim MGB, Gabriel GP, Stoler G, Chone CT. Dissociation between video head impulse test and caloric test: a marker of menière's disease? - A systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023;89:101279.
91. Lee SU, Park E, Kim HJ, Choi JY, Kim JS. Evolution of vestibular findings during and between the attacks of Meniere disease: update. *Neurol Clin Pract.* 2024;14:200235.
92. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. The pharmacological management of vertigo in Meniere disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:1753-63.
93. Pérez-Fernández N, Martín-Sanz E. Therapeutic illusion: another frontier in Ménière's disease. *Ann Transl Med.* 2016;4:63.
94. Cooper MW, Kaylie DM. Is endolymphatic sac surgery beneficial for Meniere's disease? *Laryngoscope.* 2020;130:2738-9.

95. Ahmadzai N, Cheng W, Kilty S, Esmailisaraaji L, Wolfe D, Bonaparte J i sur. Pharmacologic and surgical therapies for patients with Meniere's disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:0237523.
96. van Esch BF, van der Zaag-Loonen H, Bruintjes T, Kuijpers T, van Benthem PPG. Interventions for Ménière's disease: an umbrella systematic review. *BMJ Evid Based Med*. 2022;27:235-45.
97. Nyberg S, Abbott NJ, Shi X, Steyger PS, Dabdoub A. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. *Sci Transl Med*. 2019;11:0935.
98. Yang X, Lin C, Wu Q, Li L, Mei X. Low-sodium diet with adequate water intake improved the clinical efficacy in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 2024;144:14-8.
99. Oğuz E, Cebeci A, Geçici CR. The relationship between nutrition and Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48:803-8.
100. Hussain K, Murdin 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:CD012173.
101. Webster KE, George B, Lee A, Galbraith K, Harrington-Benton NA, Judd O i sur. Lifestyle and dietary interventions for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2:CD015244.
102. Webster KE, Galbraith K, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D, Maarsingh OR i sur. Systemic pharmacological interventions for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2:CD015171.
103. Thompson-Harvey A, Pyle M, Harvey E, Harris MS. Effect of non-ablative medical therapy on progression of hearing loss in Menière's Disease: A Systematic Review and meta-Analysis. *Otol Neurotol*. 2024;45:833-9.
104. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M; BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*. 2016;352:h6816.
105. Devantier L, Djurhuus BD, Hougaard DD, Händel MN, Guldfred FL, Schmidt JH i sur. Intratympanic steroid for Menière's disease: a systematic review. *Otol Neurotol*. 2019;40:806-12.
106. Martin-Sanz E, Esteban-Sanchez J, Rodríguez-Riesco L, Sanz-Fernández R. Transitory effect on endolymphatic hydrops of the intratympanic steroids for Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2015;125:1183-8.

107. Shojaku H, Takakura H, Asai M, Fujisaka M, Ueda N, Do TA i sur. Long-term effect of transtympanic intermittent pressure therapy using a tympanic membrane massage device for intractable meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol.* 2021;141:977-83.
108. Zhang SL, Leng Y, Liu B, Shi H, Lu M, Kong WJ. Meniett therapy for Ménière's disease: an updated meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2016;37:290-8.
109. Syed MI, Rutka JA, Hendry J, Browning GG. Positive pressure therapy for Meniere's syndrome/disease with a Meniett device: a systematic review of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol.* 2015;40:197-207.
110. Devantier L, Guldfred FL, Djurhuus BD, Händel MN, Schmidt JH, Hougaard DD i sur. Positive pressure device treatment for Ménière's disease: an overview of the current evidence and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1263-73.
111. van Sonsbeek S, Pullens B, van Benthem PP. Positive pressure therapy for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD008419.
112. Lim MY, Zhang M, Yuen HW, Leong JL. Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of Meniere's disease: a systematic review. *Singapore Med J.* 2015;56:593-8.
113. Devantier L, Schmidt JH, Djurhuus BD, Hougaard DD, Händel MN, Liviu-Adelin Guldfred F i sur. Current state of evidence for endolymphatic sac surgery in Ménière's disease: a systematic review. *Acta Otolaryngol.* 2019;139:953-8.
114. Webster KE, Galbraith K, Lee A, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D i sur. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2:CD015246.
115. Sykopetrites V, Giannuzzi AL, Lauda L, Di Rubbo V, Bassi M, Sanna M. Surgical labyrinthectomy and cochlear implantation in Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2020;41;775-81.
116. Schoo DP, Tan GX, Ehrenburg MR, Pross SE, Ward BK, Carey JP. Intratympanic (IT) therapies for Ménière's disease: some consensus among the confusion. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2017;5:132-41.
117. Lahiji MR, Akbarpour M, Soleimani R, Asli RH, Leyli EK, Saberi A i sur. Prevalence of anxiety and depression in Meniere's disease; a comparative analytical study. *Am J Otolaryngol.* 2022;43:103565.
118. Orji F. The Influence of Psychological factors in Meniere's disease. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4:3-7.

119. Stephens D, Pyykkö I, Yoshida T, Kentala E, Levo H, Auramo Y i sur. The consequences of tinnitus in long-standing Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:469-74.
120. Simo H, Yang S, Qu W, Preis M, Nazzal M, Baugh R. Meniere's disease: importance of socioeconomic and environmental factors. *Am J Otolaryngol*. 2015;36:393-8.
121. Bruderer SG, Bodmer D, Stohler NA, Jick SS, Meier CR. Population-based study on the epidemiology of Ménière's disease. *Audiol Neurootol*. 2017;22:74-82.
122. Xie W, Shu T, Liu J, Peng H, Karpeta N, Marques P i sur. The relationship between clinical characteristics and magnetic resonance imaging results of Ménière disease: a prospective study. *Sci Rep*. 2021;11:7212.
123. Oliveira LNR, Oliveira CLA, Lopes KC, Ganança FF. Diagnostic assessment of patients with Meniere's disease through caloric testing and the video-head-impulse test. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87:428-33.
124. Albera R, Canale A, Cassandro C, Albera A, Sammartano AM, Dagna F. Relationship between hearing threshold at the affected and unaffected ear in unilateral Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:51-6.
125. Kotimäki M, Sorri A, Muhli J. Prognosis of Hearing impairment in Meniere's Disease. *Acta Oto-Laryngol*. 2001;121:14-8.
126. Jasińska-Nowacka A, Lachowska M, Niemczyk K. Detailed clinical characteristics and its correlation with the diagnostic test results in patients with defined Ménière's disease. *Otolaryngol Pol*. 2023;77:23-31.
127. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Menière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010;130:644-51.
128. Jerin C, Floerke S, Maxwell R, Gürkov R. Relationship between the extent of endolymphatic hydrops and the severity and fluctuation of audiovestibular symptoms in patients with Menière's disease and MRI evidence of hydrops. *Otol Neurotol*. 2018;39:123-30.
129. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:431-5.
130. Hannigan IP, Rosengren SM, Young AS, Bradshaw AP, Calic Z, Kwok B i sur. A portrait of Menière's disease using contemporary hearing and balance tests. *Otol Neurotol*. 2022;43:489-96.
131. Montes-Jovellar L, Guillen-Grima F, Perez-Fernandez N. Cluster analysis of auditory and vestibular test results in definite Menière's disease. *Laryngoscope*. 2011;121:1810-7.

132. Bowl MR, Dawson SJ. Age-related hearing loss. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9:033217.
133. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An update on cochlear mechanisms and therapies. *J Clin Med.* 2020;9:218.
134. Maihoub S, Molnár A, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. Comparative study between the Auditory and vestibular functions in Ménière's disease. *Ear Nose Throat J.* 2022;101:329-33.
135. Zhang Y, Wei C, Sun Z, Wu Y, Chen Z, Liu B. Hearing benefits of clinical management for Meniere's disease. *J Clin Med.* 2022;11:3131.
136. Güneri EA, Çakır A, Mutlu B. Validity and reliability of the diagnostic tests for Ménière's disease. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2016;54:124-30.
137. Amaral MSA, Pauna HF, Reis ACMB, Hyppolito MA. The Treatment of Meniere's Disease by the Intratympanic Therapy [Internet]. IntechOpen; 2019 [citirano 12. rujna 2024.]. Dostupno na:: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84752>.
138. McMullen KP, Lin C, Harris MS, Adunka OF. Correlation of objective audiometric and caloric function in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156:912-6.
139. Sun X, Ou Y, Xu Y. [Application of vestibular function examination battery in the staging of vestibular function in Meniere's disease]. *Lin Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery.* 2021;35:825-8.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati koji su najčešći simptomi Menierove bolesti u odnosu na stadije bolesti te utvrditi postoje li razlike u karakteristikama simptoma u odnosu na dob i spol. Utvrditi prosječan gubitak sluha svih ispitanika te prosječan gubitak sluha i najzastupljeniji tip krivulje tonske audiometrije u odnosu na stadije bolesti. Ispitati vestibularnu funkciju.

**Materijali i metode:** Materijali su specijalistički ORL nalazi te nalazi tonske audiometrije i vestibulometrije iz registra Zavoda za audiologiju. Uključeni su samo bolesnici s definitivnom MB. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o spolu (92 žene i 40 muškaraca) i dobi (42-62 i 63-82 godine) te u četiri skupine ovisno o stadiju bolesti utvrđenom prema nalazu tonske audiometrije.

**Rezultati:** Utvrđena je značajna povezanost svih simptoma, osim punoće u uhu ( $P=0,127$ ), sa stadijem bolesti. U prvom i drugom stadiju najčešći su simptomi vrtoglavica, fluktuacija sluha i šum u uhu, a u trećem stadiju vrtoglavica, šum u uhu i punoća u uhu. U četvrtom stadiju najčešći simptom je šum u uhu. Prosječan gubitak sluha svih ispitanika iznosi  $50,38 \pm 23,64$  dB. U prvom i drugom stadiju najčešće je prisutan uzlazni tip krivulje, dok je u trećem i četvrtom stadiju najčešće prisutan ravni tip. Mlađa skupina ima značajno veću učestalost napadaja vrtoglavice ( $P<0,001$ ) i fluktuacija sluha ( $P<0,001$ ), dok starija ima češće prisutnu vestibularnu hipofunkciju ( $P<0,001$ ) te veći prosječan gubitak sluha (72,79 dB) u odnosu na mlađu dobnu skupinu (31,13 dB). Bilježe se razlike u tipu krivulje u odnosu na spol i dob ( $P<0,001$ ). Ne bilježe se značajne razlike u učestalosti simptoma u odnosu na spol ( $P>0,005$ ).

**Zaključci:** S progresijom bolesti i starenjem uočava se smanjenje učestalosti fluktuacija sluha i vrtoglavica te povećanje prosječnog gubitka sluha i učestalosti vestibularne hipofunkcije. Uzlazni tip krivulje češći je u ranijim stadijima te u mlađih ispitanika, dok je ravni tip češći u kasnijim stadijima i u starijih ispitanika.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** Characteristics of auditory and vestibular symptoms in patients with Meniere's disease.

**Research objectives:** The research objectives were to examine which are the most common symptoms of Meniere's disease in relation to the stages of the disease and to determine whether there are differences in the characteristics of the symptoms in relation to age and gender. We determined the average hearing loss of all subjects and the average hearing loss and the most common type of tone audiometry curve in relation to the stages of the disease. We examined the vestibular function in all patients.

**Materials and methods:** The materials are specialist ENT findings as well as findings of pure tone audiometry and vestibulometry from the register of the Institute of Audiology. Only patients with a definite MD were included in the study. The subjects were divided into two groups depending on gender (92 women and 40 men) and age (42-62 and 63-82 years), and into four groups depending on the stage of the disease determined by pure tone audiometry findings.

**Results:** Statistical analysis revealed a significant association of all symptoms, except aural fullness ( $P=0.127$ ), with the stage of the disease. In the first and second stages the most common symptoms are vertigo, hearing fluctuations and tinnitus, and in the third stage vertigo, tinnitus and aural fullness. In the fourth stage, the most common symptom is tinnitus. The average hearing loss of all subjects was  $50.38 \pm 23.64$  dB. In the first and second stages, the ascending type of curve is the most common, while in the third and fourth stages, it is the flat type. The younger group has a significantly higher frequency of vertigo attacks ( $P<0.001$ ) and hearing fluctuations ( $P<0.001$ ), while the older group has more frequent vestibular hypofunction ( $P<0.001$ ) and a higher average hearing loss (72.79 dB) compared to the younger group (31.13 dB). There are differences in curve types in relation to gender and age ( $P<0.001$ ). There are no significant differences in the frequency of symptoms in relation to gender ( $P>0.005$ ).

**Conclusion:** With the progression of the disease and aging we see a decrease in the frequency of hearing fluctuations and vertigo and an increase in the average hearing loss and the frequency of vestibular hypofunction. The ascending type of curve is more common in earlier stages and in younger subjects, while the flat type is more common in later stages and in older subjects.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

Ime i prezime:

Godina rođenja:

Mjesto rođenja:

Državljanstvo:

Mjesto stanovanja:

E-mail adresa:

**Obrazovanje:****Znanja i vještine:**